

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE DE L'ERYSOTRAMIDINE
ET FORMATION DE SYSTÈMES POLYCYCLIQUES TENDUS

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR

CHLOÉ L'HOMME

AOÛT 2015

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord adresser mes plus sincères remerciements au Pr. Sylvain Canesi pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Je le remercie également pour ses connaissances scientifiques qui sont impressionnantes, sa disponibilité et surtout son soutien. Les différents projets qu'il m'a confié ont permis d'approfondir énormément mes connaissances et de faire aboutir cette maîtrise. Ce fut un grand plaisir de travailler à ses côtés.

Je souhaite aussi remercier tous mes collègues de laboratoire avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler. Marc-André Beaulieu, Chantal Kimiaka Guérard, Guillaume Jacquemot, Marc-André Ménard, Gaëtan Maertens et Vincent Hamel, j'ai passé d'agréables moments à partager, discuter et rigoler avec vous tous, que ce soit au sein du laboratoire comme à l'extérieur.

Je tiens à remercier le département de chimie, le Pr. Livain Breau, directeur du département, le Pr. Huu Van Tra en tant que directeur du programme de chimie, et Mme Sonia Lachance pour toute son aide, ses conseils et le travail réalisé durant ces deux années. Je remercie aussi Alexandre Arnold pour son travail remarquable avec la RMN, Leanne Ohlund pour les analyses HRMS, ainsi que tous les membres et amis des laboratoires du département de chimie que j'ai eu le plaisir de rencontrer.

Un grand merci aux organismes subventionnaires pour les bourses de recherche et les donateurs de la fondation UQAM pour les bourses d'excellence qui m'ont été attribué durant mes études. Ce soutien financier a été reçu avec beaucoup de gratitude.

Je souhaite également remercier le Pr. Denis Giguère et le Pr. Daniel Chapdelaine d'avoir accepté d'être les membres du jury de ce mémoire.

Enfin, je remercie du fond du cœur ma famille et mes amis qui m'ont soutenu et encouragé durant ma maîtrise, et plus particulièrement François pour son amour et son soutien quotidien.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
REMERCIEMENTS	ii
TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES SCHÉMAS	v
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES	vi
RÉSUMÉ	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUCTION	1
0.1 Iode hypervalent	1
0.2 Exemples de transformations impliquant des réactifs à base d'iode hypervalent	3
0.3 Concept de l'umpolung.....	5
0.3.1 Umpolung classique.....	5
0.3.2 Umpolung aromatique	6
CHAPITRE I.....	9
SYNTHÈSE RACÉMIQUE DE L'ERYSOTRAMIDINE.....	9
1. 1. Synthèse de l'erysotramidine.....	9
1. 2. Informations supplémentaires.....	13
1. 3. Conclusion	13
CHAPITRE II	14
FORMATION DE SYSTÈMES POLYCYCLIQUES TENDUS	14
2.1. Introduction.....	14
2.2. Développement des conditions réactionnelles.....	15
2.3. Résultats et discussion	16
2.4. Conclusion et perspectives	20
CONCLUSION.....	21
ANNEXE A	22
"SYNTHESIS OF THE ERYTHRINA ALKALOID ERYSOTRAMIDINE" <i>ARTICLE</i>	22
ANNEXE B.....	28

"SYNTHESIS OF THE ERYTHRINA ALKALOID ERYOTRAMIDINE" <i>DOCUMENT</i> <i>WORD</i>	28
ANNEXE C.....	45
"SYNTHESIS OF THE ERYTHRINA ALKALOID ERYOTRAMIDINE" <i>SUPPORTING</i> <i>INFORMATION</i>	45
ANNEXE D	69
"FORMATION DE SYSTÈMES POLYCYCLIQUES TENDUS" <i>SUPPORTING</i> <i>INFORMATION</i>	69
RÉFÉRENCES.....	98

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma

0.1: RÉACTIFS À BASE D'IODE HYPERVALENT D'OXYDATION III	2
0.2: RÉACTIFS À BASE D'IODE HYPERVALENT D'OXYDATION V ET VII.....	2
0.3: RÉACTION UMPOLUNG DE COREY ET SEEBACH.....	5
0.4: RÉACTION DE CONDENSATION BENZOÏNE	6
0.5: MÉCANISME DE L'UMPOLUNG AROMATIQUE PAR TRANSFERT D'ÉLECTRONS.....	7
0.6: ATTAQUE PRÉFÉRENTIELLE DÉPENDANCE DE LA NATURE DU NUCLÉOPHILE	8
1.1: ALCALOÏDES DE LA FAMILLE DES ERYTHRINA	9
1.2: RÉTROSYNTHÈSE DE L'ERYSOTRAMIDINE	10
1.3: DÉAROMATISATION OXYDANTE DU PHÉNOL	10
1.4: SECONDE DÉAROMATISATION OXYDANTE DU PHÉNOL.....	11
1.5: FORMATION DU SQUELETTE TÉTRACYCLIQUE	12
1.6: ÉLIMINATION D'UNE CONCAVITÉ	12
1.7: SYNTHÈSE DE L'ERYSOTRAMIDINE.....	12
2.1: MÉCANISME RÉACTIONNEL DE LA RÉACTION DE FORMATION D'UN CYCLE À 3 MEMBRES	15
2.2: SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR POLYCYCLIQUE 2.6	17
2.3: FORMATION D'UN CYCLE À 3 MEMBRES	17
2.4: SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR POLYCYCLIQUE 2.10	18
2.5: FORMATION D'UN CYCLE À 4 MEMBRES	18
2.6: SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR POLYCYCLIQUE 2.13	19
2.7: FORMATION D'UN CYCLE À 5 MEMBRES	20

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
AcO ⁻	Ion acétate
AcOH	Acide acétique
AcOEt	Acétate d'éthyle
Ag ₂ O	Oxyde d'argent
aq.	Aqueux
BF ₃ •OEt	Trifluorure de bore étherate
(bmin)BF ₄	1-Butyl-3-methylimidazolium tétrafluoroborate
Cat.	Catalytique
CeCl	Chlorure de cérium
Cs ₂ CO ₃	Carbonate de césium
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CHCl ₃	Chloroforme
DCM	Dichlorométhane
DIB	Diacétoxyiodobenzène
DIBAl-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMF	Diméthylformamide
DMP	Dess-Martin périodinane
E ⁺	Électrophile
eq	Équivalent
Et ₃ N	Triéthylamine
H ₂ O	Eau
H ₃ PO ₄	Acide phosphorique
HgO	Oxyde de mercure
Hz	Hertz
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
J	Constante de couplage

KHMDS	Potassium bis(triméthylsilyl)amide
M	Concentration en mol.L ⁻¹
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
MeOD	Méthanol deutéré
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
Min	Minute
NaBH ₄	Borohydrure de sodium
NaCN	Cyanure de sodium
n-BuLi	Butyllithium linéaire
NaCl	Chlorure de sodium
NaIO ₄	Periodate de sodium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
Nu (Nu ⁻)	Nucléophile
Ph	Phényle
PhI(OAc) ₂	Diacétoxyiodobenzène (DIB)
PIFA	Bis(trifluoracétoxy)iodobenzène
PMB	Paraméthoxybenzyle
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
sat.	Saturée
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBS-OTf	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyltrifluorométhanesulfonate
TES-OTf	Triéthylsilyltrifluorométhanesulfonate
TMS	Triméthylsilyle
TMS-OTf	Triméthylsilyltrifluorométhanesulfonate
THF	Tétrahydrofurane
Ts	Tosyle

RÉSUMÉ

La déaromatisation oxydante de phénols substitués par un réactif à base d'iode hypervalent permet l'obtention rapide d'intermédiaires fonctionnalisés. Cette méthode a été appliquée à deux reprises à la synthèse de l'alcaloïde erysotramidine permettant de construire son squelette principal azaspiranique, motif central de cette molécule. L'enjeu de cette synthèse est de former quatre cycles contigus tout en contrôlant ses deux centres asymétriques. La chimie de l'iode hypervalent a également été utilisée comme outil de synthèse pour la mise en place d'une méthodologie basée sur la formation de systèmes polycycliques fonctionnalisés. Cette nouvelle méthodologie repose sur une addition de Michael intramoléculaire permettant la formation de cycles tendus sur des squelettes bicycliques. L'accès à ces systèmes polycycliques pourrait trouver une application dans la synthèse de produits naturels.

Mots clés: Iode hypervalent, Déaromatisation oxydante, Erysotramidine, Alcaloïde, Produit naturel, Système polycycliques, Addition de Michael

ABSTRACT

The oxidative dearomatization process of substituted phenols in the presence of hypervalent iodine reagents allows the rapid formation of functionalized intermediates. This method was applied twice in the synthesis of the alkaloid erysotramidine enabling to produce its azaspirannic skeleton, which is a central pattern of this molecule. The issue of the synthesis is to form four contiguous rings and to stereocontrol two asymmetric centers. The hypervalent iodine chemistry has also been used as a synthetic tool for the establishment of a new methodology enabling the formation of functionalized polycycles. This new methodology is based on an intramolecular Michael addition allowing the formation of strained rings. The access to such polycyclic systems could find applications in the synthesis of natural products.

Keyword: Hypervalent Iodine, Oxidative dearomatization, Erysotramidine, Alkaloid, Natural product, Polycyclic systems, Michael addition

INTRODUCTION

Avec l'expansion de la consommation mondiale de médicaments, l'utilisation de molécules naturelles pour soigner les maladies est devenue plus restreinte et très coûteuse. Afin de fournir aux scientifiques un maximum d'outils pour la synthèse de molécules biologiquement actives, le développement de nouvelles méthodologies est indispensable. Aujourd'hui les domaines de la recherche et de l'industrie mettent l'emphasis sur la chimie verte, c'est à dire la valorisation des déchets pour limiter le rejet de substances toxiques dans l'environnement tout en minimisant les coûts de production. Cependant, malgré l'importance de l'écologie, le développement de nouvelles méthodologies et de synthèses totales efficaces restent primordiales.

D'autre part, nombre de molécules bioactives possèdent une structure complexe et compacte qui augmente l'enjeu des voies de synthèse. Il y a quelques années, l'utilisation de métaux lourds tels que le Palladium, le Plomb ou le Mercure, était une méthode très populaire notamment pour l'élaboration de liaisons carbone-carbone, rendant ainsi les métaux indispensables pour les chimistes. En revanche, du point de vue environnemental, leur toxicité a commencé à poser problème, encourageant certains chercheurs à développer de nouvelles méthodes plus respectueuses comme l'utilisation de réactifs à base d'iode hypervalent, qui ont la particularité d'avoir des propriétés chimiques proches des métaux lourds.

0.1 Iode hypervalent

L'iode est connu et couramment utilisé sous forme monovalente avec un degré d'oxydation de -1 ; pourtant il peut adopter des degrés d'oxydation supérieurs (III, V et VII). Dans ce cas les réactifs sont appelés des iodes hypervalents ou du terme anglais iodane. Ce concept d'iode hypervalent fut développé par J.J. Musher à la fin des années 1960 alors que la toute première synthèse fut reportée en 1886 par Willgerodt.[1]

Parmi les réactifs à base d'iode hypervalent (III) les plus connus, figurent le diacétoxyiodobenzène (DIB), bis(trifluoroacétate)iodobenzène (PIFA) ou le réactif de Koser. (Schéma 0.1) Leurs réactivités dépendent du contre-ion relâché dans le milieu, par exemple, le DIB sera moins réactif que le PIFA. En effet, le contre-ion relâché par le DIB est l'acide acétique tandis que celui du PIFA est l'acide trifluoroacétique.

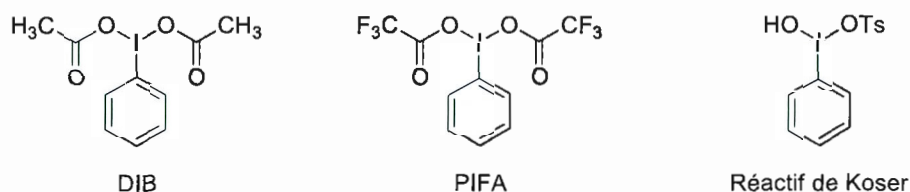


Schéma 0.1: Réactifs à base d'iode hypervalent d'oxydation III

Ces composés sont utilisés pour des désaromatisations oxydantes[2] d'aromatiques riches en électrons tels que le phénol, et également dans de nombreuses réactions de réarrangements, telles que le réarrangement d'Hofmann,[3] de Favorskii,[4] de Curtius[5] ou des réarrangements radicalaires.[6]

Les réactifs à base d'iode hypervalent (V) permettent notamment d'oxyder de manière douce des alcools en cétones ou aldéhydes. Parmi ces réactifs on y trouve l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) et le periodinane de Dess-Martin (DMP). Quant aux composés à base d'iode hypervalent (VII), comme le periodate de sodium (NaIO_4), ceux-ci permettent de réaliser des clivages oxydatifs de diols vicinaux. (Schéma 0.2)

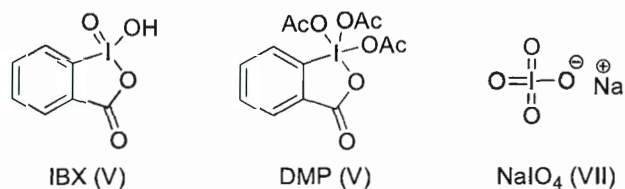


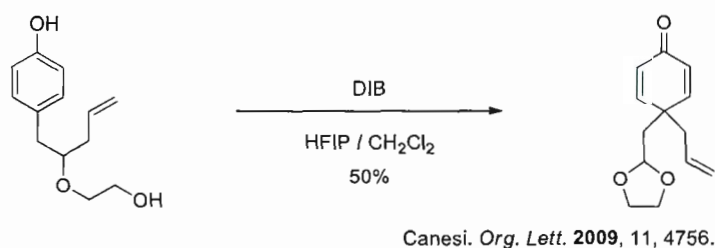
Schéma 0.2: Réactifs à base d'iode hypervalent d'oxydation V et VII

Tous ces composés à base d'iode hypervalent sont des solides stables à température et pression ambiante. Cependant, lorsqu'ils seront placés en présence d'une fonction chimique

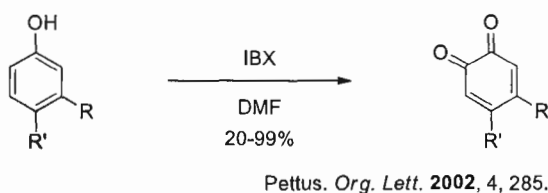
facilement oxydable, ils deviendront instables, donc très réactifs, l'iode cherchant à retrouver ses électrons et sa valence de I.

0.2 Exemples de transformations impliquant des réactifs à base d'iode hypervalent

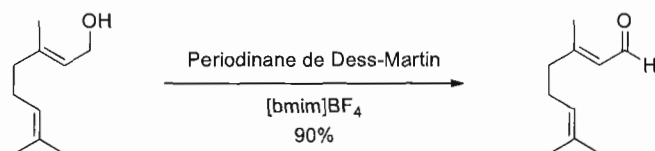
Les réactifs à base d'iode hypervalent d'oxydation III sont principalement utilisés pour la déaromatisation oxydante de phénols. Un des exemples développés au sein du laboratoire est une déaromatisation oxydante de phénol en présence de DIB, impliquant une réaction de transposition.[7]



D'autres réactifs comme IBX, un iode hypervalent d'oxydation V, peut également oxyder de manière régiosélective des phénols en o-quinone.[8]

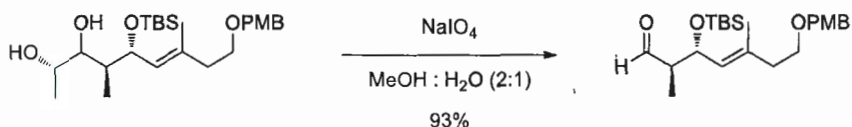


L'oxydation d'alcool en aldéhyde peut être réalisée en présence de periodinane de Dess-Martin. Développé en 1983, ce réactif a la particularité d'oxyder les alcools dans des conditions douces avec de très bons rendements.[9]



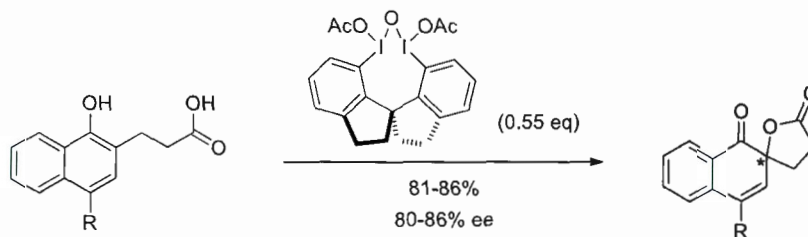
Yadav. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 2131.

Quant au periodate de sodium ($NaIO_4$), il peut par exemple servir à réaliser des clivages oxydatifs de diols vicinaux et d'obtenir la formation d'une cétone ou d'un aldéhyde.[10]



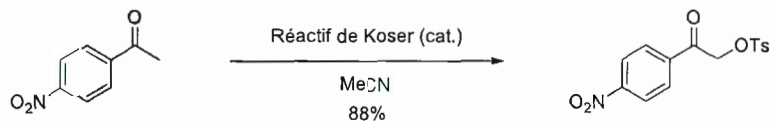
Rudolph. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7220.

Le Pr. Kita, un des pionniers dans le domaine de l'iode hypervalent, a développé un iode hypervalent chiral. Celui-ci permet d'effectuer des réactions stéréo-sélectives, comme la déaromatisation de phénol avec une attaque intramoléculaire du nucléophile.[11]



Kita. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 3787.

D'autres réactifs à base d'iode hypervalent permettent la fonctionnalisation en alpha d'une cétone. Par exemple, le réactif de Koser permet de réaliser une réaction de tosyloxylation, c'est à dire de greffer un tosyloxy sur un carbone normalement nucléophile.



Yamamoto. *Synlett*. **2006**, 5, 798.

Les réactions énumérées au dessus ne sont qu'un petit éventail des transformations permises par les réactifs à base d'iode hypervalent, prouvant ainsi l'utilité et l'efficacité de ces composés dans l'élaboration de produits naturels.[12], [13]

0.3 Concept de l'umpolung

0.3.1 Umpolung classique

Un exemple du concept de l'umpolung, est la synthèse de cétones à partir d'aldéhydes qui fut développé dans les années 1970 par Corey et Seebach.[14], [15] Cette réaction est permise par la protection de la fonction aldéhyde **0.1** sous forme de dithiane **0.2**, générant ainsi un proton acide. Du fait de son acidité, le proton peut ensuite être arracher par un traitement avec la base forte *n*-butyllithium. En présence d'un électrophile, l'anion **0.3** va réagir avec ce dernier, et après déprotection de la fonction dithiane, la cétone résultante **0.5** est obtenue (Schéma 0.3). Cette modification a permis à l'aldéhyde **0.1**, normalement électrophile, de devenir un nucléophile ce qui résulte donc d'une inversion de polarité d'un groupement fonctionnel.

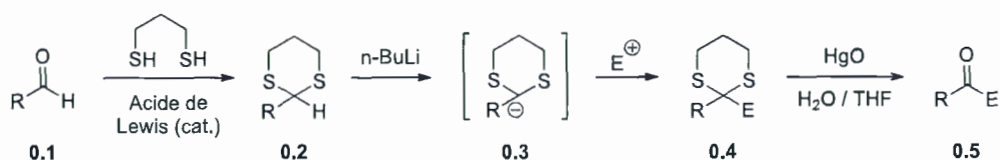


Schéma 0.3: Réaction umpolung de Corey et Seebach

Par la suite, d'autres réactions actuellement très connues ont été développées comme la condensation benzoïne (Schéma 0.4) ou encore la synthèse des réactifs de Grignard qui permet par l'insertion d'un magnésium dans la liaison carbone-halogène, d'inverser la polarité du carbone.

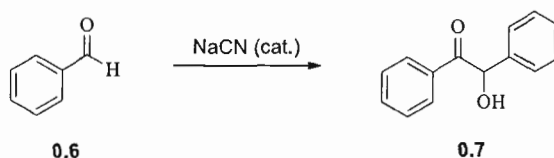


Schéma 0.4: Réaction de condensation benzoin

Cette méthodologie basée sur l'umpolung a été étoffée par de nombreux chercheurs, donnant accès à de nouvelles possibilités de réaction pour la synthèse de produits naturels. De plus, ce concept a été étendu aux aromatiques riches en électrons, inversant également leur polarité dans le but de transposer des réactions de chimie classique à la chimie des aromatiques.

0.3.2 Umpolung aromatique

Tout d'abord, de manière générale un aromatique riche en électrons, comme un phénol, va réagir en tant que nucléophile en présence d'un électrophile, donnant après réaromatisation l'aromatique substitué correspondant, comme c'est le cas dans la réaction d'acylation de Friedel-Crafts.[16]

Toutefois, une oxydation de ces aromatiques avec un réactif à base d'iode hypervalent va permettre de transformer ces nucléophiles en électrophiles hautement réactifs. D'après les recherches publiées par le professeur Kita,[17] le mécanisme de la réaction serait basé sur deux transferts successifs d'électrons célibataires. (Schéma 0.5) En présence du diacétoxyiodobenzène (DIB), le phénol **0.8** va transférer par l'atome d'oxygène un premier électron à l'iode, générant le radical cation **0.9**. Celui-ci va être déprotonné par une molécule d'acétate libérée dans le milieu, formant le radical **0.10**. Un second électron est ensuite transmis de l'atome d'oxygène à l'iode. Une charge positive est générée, localisée dans un premier temps sur l'atome d'oxygène (**0.11**), puis rapidement délocalisée par résonance en position ortho ou para du cycle, brisant ainsi l'aromaticité pour former un ion phénoxonium (**0.12** ou **0.13**) plus stable. On constate que l'oxydation du phénol donne lieu à la formation du iodobenzène et de l'acide acétique, deux sous produits bénins pour l'environnement.

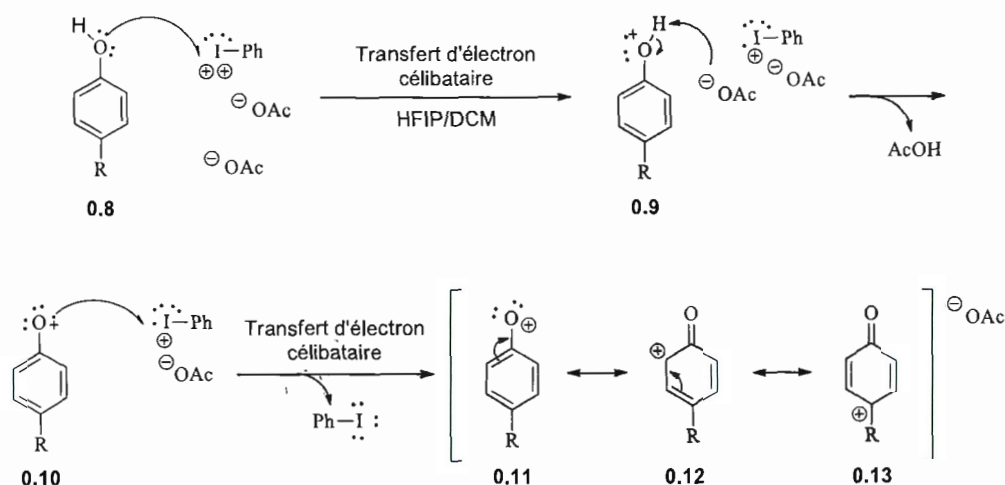


Schéma 0.5: Mécanisme de l'umpolung aromatique par transfert d'électrons

Après l'activation oxydante, le cycle peut dorénavant réagir comme un électrophile. Selon la nature du nucléophile placé dans le milieu, une attaque préférentielle en position ortho ou para aura lieu. Dans un premier temps si le nucléophile utilisé est un nucléophile encombré (nucléophile carboné), il choisira la position la plus accessible, c'est à dire le carbocation secondaire **0.12** généré en position ortho. De ce fait, la réaction se fera sous contrôle stérique pour donner, après réaromatisation, le phénol **0.14**. En revanche, si le nucléophile utilisé est peu encombré (hétéroatome nucléophile), il optera pour une attaque en position para sur le carbocation tertiaire **0.13**, la forme de résonance la plus stable. La diénone prochirale **0.15** sera obtenue, transformant ainsi les insaturations dormantes du phénol en insaturations plus réactives. (Schéma 0.6)

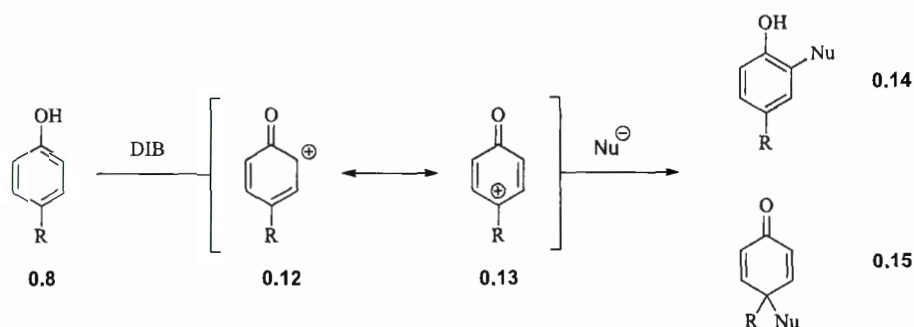


Schéma 0.6: Attaque préférentielle dépendemment de la nature du nucléophile

Les synthèses effectuées au laboratoire du professeur Sylvain Canesi possèdent fréquemment une étape clé d'activation oxydante de phénol (ou équivalent) par l'emploi de réactif à base d'iode hypervalent.[18]–[21]

CHAPITRE I

SYNTHÈSE RACÉMIQUE DE L'ERYSOTRAMIDINE

1. 1. Synthèse de l'erysotramidine

La première partie de ce mémoire traitera de la synthèse de l'erysotramidine, un alcaloïde de la famille des Erythrina. Ces molécules possèdent un squelette spirocyclique, pouvant appartenir à la classe des aromatiques, telles que l'erysotrine et l'erysotramidine, ou non aromatique comme l'erythroidine. (Schéma 1.1) Leurs propriétés biologiques proches de celle du curare et la complexité de la molécule, provoquent un engouement pour la synthèse de ce type de composés.[22]–[27]

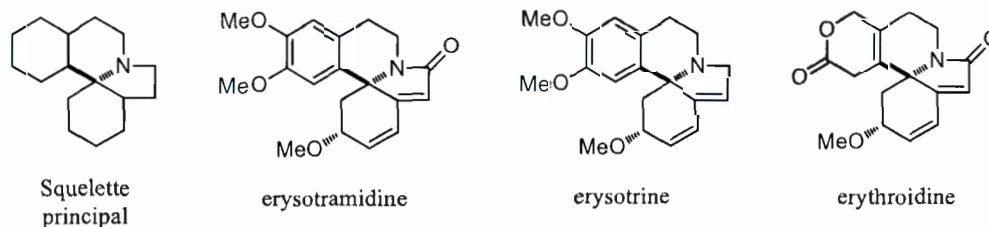


Schéma 1.1: Alcaloïdes de la famille des Erythrina

L'erysotramidine a été obtenue par une réduction stéréosélective puis d'une méthylation de la fonction énone **1.2**. (Schéma 1.2) Le squelette principal a été mis en place par une réaction de type Pictet-Spengler à partir de la diénone **1.3**. Cette diénone **1.3** a été obtenue à partir du composé **1.4** par une aromatisation de type aza-Michael suivie d'une déaromatisation oxydante à l'aide d'un réactif à base d'iode hypervalent. Le produit **1.4** est issu d'un couplage entre l'ester **1.5** et l'amine **1.6**, puis d'une déaromatisation oxydante du phénol.

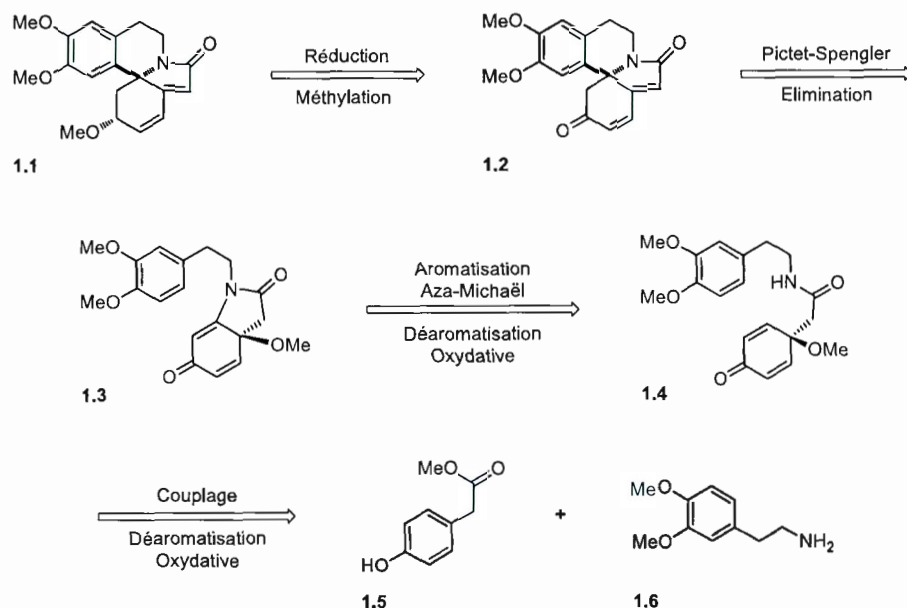


Schéma 1.2: Rétrosynthèse de l'erysotramidine

La synthèse débute par un couplage entre deux produits commerciaux, le phénol **1.5** et l'amine **1.6**, en présence de DIBAL-H pour former l'amide correspondant **1.7**. Le produit **1.7** obtenu subit une déaromatisation oxydante (encore appelé « umpolung » aromatique) à l'aide d'un réactif à base d'iode hypervalent. L'oxydation du phénol génère un ion phénoxonium, délocalisé en position ortho et para. En présence de méthanol, le produit para substitué **1.4** est formé. (Schéma 1.3) Le premier centre stéréogénique de la molécule a été créé menant ainsi la synthèse de l'erysotramidine à une synthèse racémique.

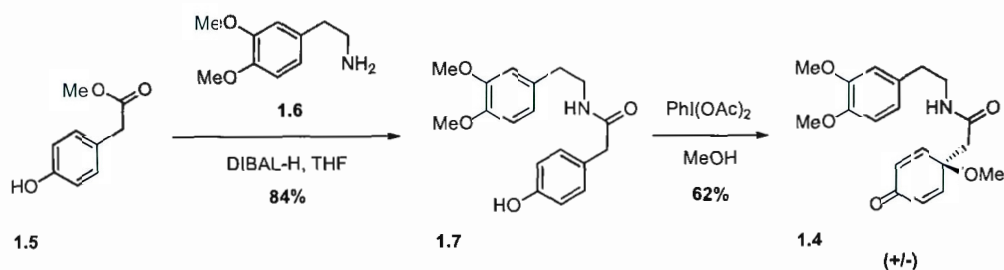


Schéma 1.3: Déaromatisation oxydante du phénol

L'utilisation d'un réactif à base d'iode hypervalent a permis de transformer les insaturations « dormantes » du phénol en insaturations réactives. Une cyclisation de type aza-Michael est ensuite réalisée sur la diénone **1.4** en présence de TMSOTf. L'intermédiaire formé **1.8** subit une réaromatisation à l'aide de l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Le phénol **1.9** ainsi obtenu est de nouveau oxydé par un réactif à base d'iode hypervalent. (Schéma 1.4)

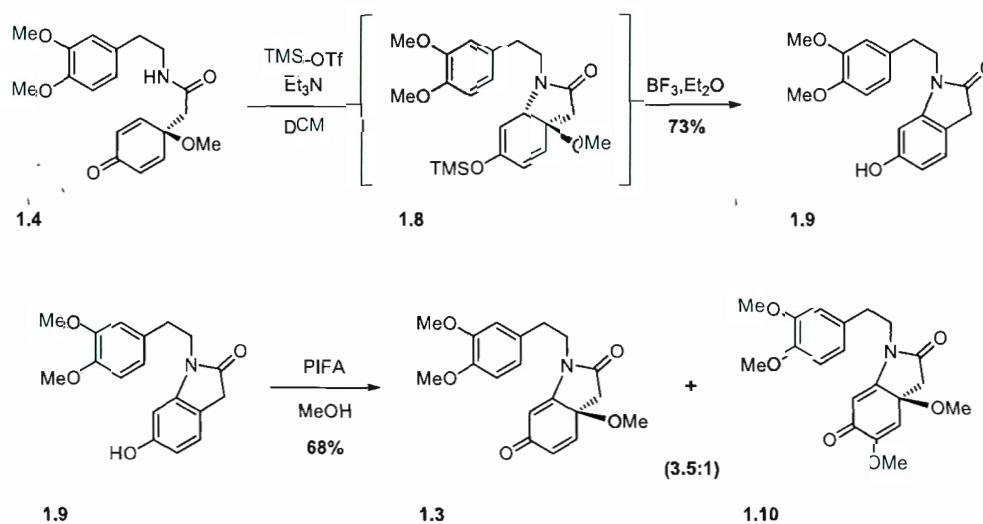


Schéma 1.4: Seconde déaromatisation oxydante du phénol

L'ion phénoxonium est piégé par du méthanol, formant la diénone désirée **1.3** et le sous produit **1.10** avec une sélectivité de 3.5:1. L'utilisation de réactifs à base d'iode hypervalent montre une seconde fois l'utilité en synthèse totale de ce type de composé, afin d'obtenir rapidement un squelette hautement fonctionnalisé.

La structure tétracyclique principale **1.11** est ensuite obtenue par une réaction de type Pictet-Spengler en milieu acide. (Schéma 1.5)

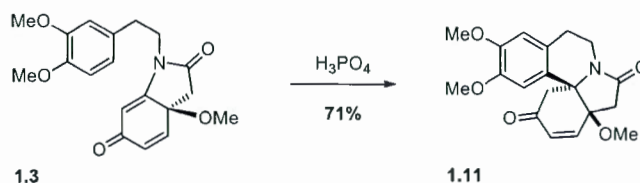


Schéma 1.5: Formation du squelette tétracyclique

Par la suite le traitement du produit **1.11** avec du KHMDS permet l'élimination d'une molécule de méthanol, brisant ainsi une des concavité de la molécule. (Schéma 1.6)



Schéma 1.6: Élimination d'une concavité

Une réduction stéréosélective de la cétone **1.2** est réalisée dans les conditions de Luche. Une bonne sélectivité de 9:1 de l'alcool désiré **1.12** est obtenue. La synthèse de l'erysotramidine se termine par une méthylation de l'alcool **1.12** en présence de iodométhane et d'oxyde d'argent. (Schéma 1.7)

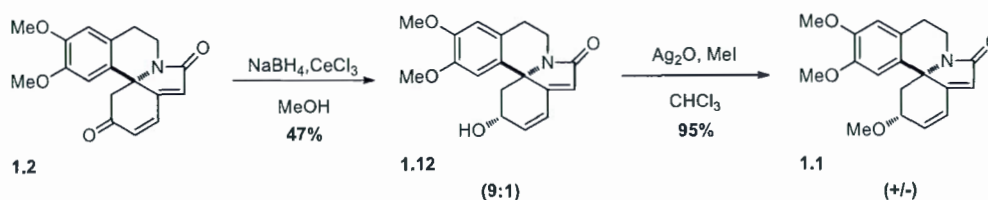


Schéma 1.7: Synthèse de l'erysotramidine

1. 2. Informations supplémentaires

L'article[28] issu de ces travaux est présenté à l'Annexe A. La version Word de l'article est présentée à l'Annexe B. Les informations supplémentaires, telles que les protocoles expérimentaux ainsi que les caractérisations et spectres RMN, sont présentées à l'Annexe C.

1. 3. Conclusion

La synthèse de l'erysotramidine est réalisée en huit étapes. Elle met en avant à deux reprises l'utilisation de réactif à base d'iode hypervalent pour la déaromatisation oxydante de phénols. Cette chimie permet l'obtention de structures hautement fonctionnalisées, montrant ainsi l'utilité des iodes hypervalents pour la synthèse de produits naturels.

CHAPITRE II

FORMATION DE SYSTÈMES POLYCYCLIQUES TENDUS

2.1. Introduction

La deuxième partie de ce document portera sur le développement d'une méthodologie facilitant l'accès à des intermédiaires polycycliques avancés. En synthèse organique, de nombreuses méthodes connues, comme les réactions de couplage intramoléculaires de type Heck, peuvent être appliquées à la formation de structures polycycliques. Ces couplages réalisés avec des métaux, coûteux et toxiques pour l'environnement, nécessitent un squelette halogéné possédant une liaison insaturée. Le but de notre étude est de former ces structures polycycliques en utilisant une addition de Michael comme stratégie. Dans la littérature, très peu de méthodes ont été développées avec une telle approche pour la formation de cycles tendus.[29], [30]

Pour cette nouvelle méthodologie, une fonction amide est utilisée comme précurseur à l'attaque en 1,4 de l'énone. Toutefois, la principale limitation à cette approche est la réversibilité de la réaction de Michael qui est très souvent en faveur de la rétro-Michael pour des cycles tendus. Afin de pallier à ce problème nous avons imaginé d'activer l'énone avec un acide de Lewis qui servirait non seulement de groupement protecteur de la fonction éther-d'énol produite mais qui permettrait également d'activer dans un même temps un nucléophile via la formation d'un éther-d'énol. Notre choix s'est donc naturellement porté sur les groupements silylés porteurs d'un triflate.

Lors de l'ajout du réactif silylé sur le produit **2.1**, le silicium se lie à l'oxygène de l'énone et de l'amide, générant ainsi l'intermédiaire réactionnel **2.2**. (Schéma 2.1)

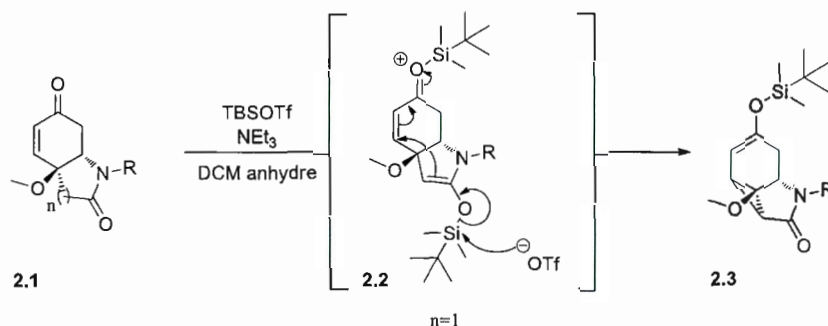


Schéma 2.1: Mécanisme réactionnel de la réaction de formation d'un cycle à 3 membres

La formation de l'oxonium va activer l'énone et faciliter l'attaque en position 1,4. L'attaque sur l'énone provient du clivage par l'ion triflate de la fonction éther-d'énol d'amide silylé pour conduire au produit de cyclisation **2.3**. Le silicium a donc activé le processus de cyclisation et permis le piégeage de l'énolate lors de l'addition 1,4, évitant la réaction secondaire de rétro-Michael. A la vue de ce mécanisme, un minimum de deux équivalents de réactif silylé est essentiel à cette réaction.

Au laboratoire les premières tentatives de cyclisations sur des énonés activées non cycliques se sont avérées être décevantes. Cependant, la cyclisation sur une cyclohexenone fonctionnalisée a fourni des rendements prometteurs. L'objectif a été modifié et il a donc été décidé de tenter cette cyclisation sur des molécules plus complexes, comportant au moins deux cycles joints. Dans ce chapitre, seront présentés les trois exemples réalisés à ce jour. Ils feront l'objet d'une étude approfondie dans un avenir proche puisque ces résultats sont, pour l'instant, préliminaires.

2.2. Développement des conditions réactionnelles

Pour commencer, la molécule utilisée était une cyclohexenone car ce motif a montré des premiers résultats prometteurs. L'énone nécessaire à cette réaction peut notamment être obtenue par une méthode impliquant un réactif à base d'iode hypervalent sur un phénol. L'oxydation de ce phénol va former un ion phénoxonium et briser l'aromatique en

délocalisant la charge en position ortho et para. Dépendamment du nucléophile utilisé, une diénone peut être obtenue.[31] La cyclisation est réalisée sur des molécules polycycliques. La cyclohexenone doit donc être fonctionnalisée. Pour cela la présence d'une chaîne substituée sur la position para d'un phénol conduira à l'obtention d'une diénone fonctionnalisée lors de l'oxydation de ce phénol avec la chimie de l'iode hypervalent.

Avec ces deux fonctionnalités, il est possible de tester différentes conditions de cyclisation, soit : 1) l'agent d'activation utilisé, ou 2) la taille du cycle formé.

Tout d'abord, l'activation de cette réaction est accomplie en présence d'un agent de silylation. L'utilisation d'un composé de silylation sous forme triflate est indispensable à la réaction, ce produit étant plus réactif, donc plus activant, que le composé chlorure correspondant. Parmi les trois agents testés, le triflorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) n'est pas le réactif idéal. Celui-ci s'hydrolyse lors des purifications sur colonne et le produit ouvert est majoritairement obtenu. Par contre le triflorométhanesulfonate de triéthylsilyle (TESOTf) et le trifluorométhanesulfonate de tert-butyldiméthylsilyle (TBSOTf) permettent une meilleure stabilité de la fonction énol. Le TBSOTf a donc été utilisé comme agent de silylation préférentiel.

Pour finir, la taille du cycle créé fera l'objet des expériences. Afin de prouver la faisabilité de cette méthode de cyclisation par addition de Michael, la réaction doit être réalisable sur différentes tailles de cycle. Elle sera donc testée sur des squelettes amenant à la formation de cycle à 3, 4 ou encore 5 chaînons.

2.3. Résultats et discussion

Certaines fonctions chimiques étant indispensables au développement de la réaction et dans le but de tester cette méthodologie sur la formation de différentes tailles de cycles, nous commençons cette partie par la synthèse des précurseurs de cyclisation.

La première étape consiste à oxyder le phénol **2.4** grâce à la chimie de l'iode hypervalent. Pour cela le phénol est traité avec du DIB en présence de méthanol. Une diénone prochirale **2.5**, précurseur pour l'addition de Michael, a été obtenue avec un rendement de 58%. Par la

suite une réaction de type aza-Michael intramoléculaire est réalisée sur l'amide **2.5** à l'aide de carbonate de césium. Cette cyclisation donne accès à une molécule bicyclique **2.6** de manière quantitative, l'attaque étant contrôlée par la position du bras directeur. Il est à noter qu'une cyclisation stéréosélective amènerait à une version asymétrique. (Schéma 2.2)

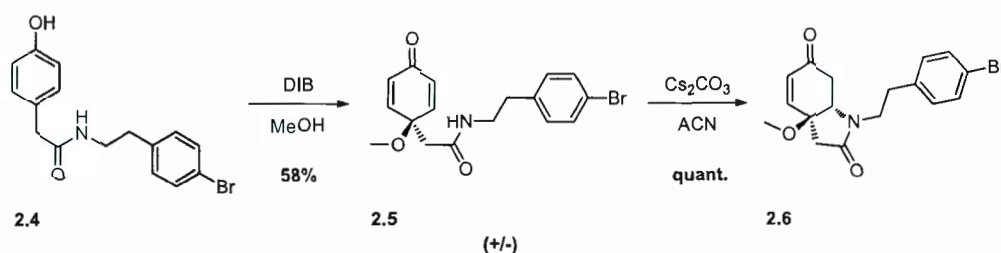


Schéma 2.2: Synthèse du précurseur polycyclique 2.6

Subséquentement l'énone **2.6** est traitée avec du TBSOTf et de la triéthylamine. Le silicium va se lier aux oxygènes de l'amide et de la cétone. Des conditions anhydres sont nécessaires pour conserver la réactivité du TBSOTf.

L'intermédiaire réactionnel généré est instable, le groupement silylé sur l'amide est clivé par l'ion triflate du milieu, provoquant l'addition de Michael. (Schéma 2.1) La présence de centre sp^2 sur l'intermédiaire provoque une tension de la molécule, obligeant l'attaque à se faire du côté du bras directeur. Le produit **2.7** est isolé avec un rendement de 63%. (Schéma 2.3)

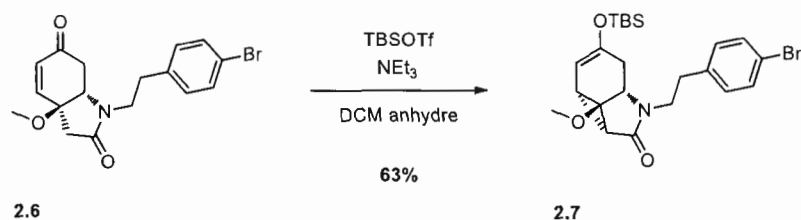


Schéma 2.3: Formation d'un cycle à 3 membres

Cette méthodologie donne accès à la formation d'une liaison carbone-carbone qui conduit par la même occasion à la formation d'un cycle à 3 membres très tendu.

Pour confirmer la faisabilité de la méthodologie, une autre cyclisation a été envisagée. Cette fois ci un atome supplémentaire est ajouté pour tenter la cyclisation et la formation d'un cycle à 4 membres.

Dans un premier temps, la synthèse du deuxième modèle débute par l'utilisation de la chimie de l'iode hypervalent qui permet d'obtenir le squelette fonctionnalisé **2.9** par une déaromatisation oxydante du phénol **2.8**. Cette oxydation est réalisée en présence de DIB dans du méthanol avec un rendement de 54%. L'utilisation de carbonate de césium permet ensuite une cyclisation intramoléculaire générant le produit **2.10** avec un rendement de 94%. (Schéma 2.4)

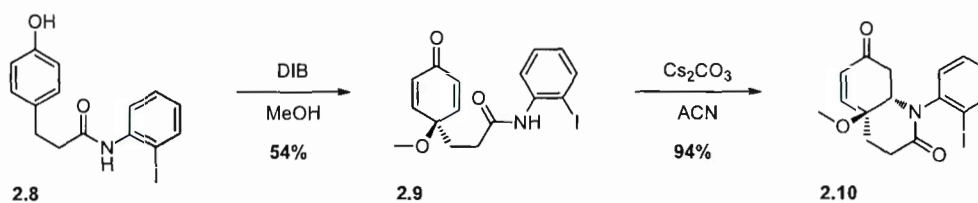


Schéma 2.4: Synthèse du précurseur polycyclique **2.10**

Le produit de cyclisation désiré **2.11** est obtenu dans les mêmes conditions que précédemment. L'énone **2.10** est placée dans un ballon anhydre en présence de dichlorométhane anhydre, de TBSOTf et de triéthylamine. Un rendement de 65% est obtenu pour la formation du produit tricyclique **2.11**. (Schéma 2.5)

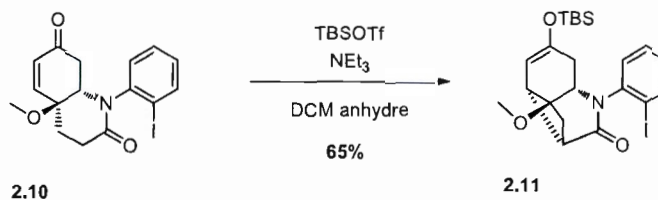


Schéma 2.5: Formation d'un cycle à 4 membres

Il est intéressant de remarquer que cette réaction permet la formation de cycles tendus polyfonctionnalisés à 3 et 4 atomes, rendant cette méthodologie plus intéressante. En effet, ces structures sont difficiles à obtenir par des méthodes conventionnelles en raison de la

tension de cycle générée. De plus, dans cette réaction la cyclisation est rapide et réalisée avec de bons rendements.

Ces conditions de cyclisation montrent donc un intérêt très important puisqu'elle pourrait être appliquée à la synthèse de produits naturels.

Dans les deux cas précédents, la fonction amide est tertiaire. La formation de cycle se fait par une liaison carbone-carbone. Cependant, lorsque l'azote de la fonction amine est secondaire, la cyclisation a lieu par l'hétéroatome azoté, formant ainsi un cycle par une liaison carbone-azote. Quelques exemples d'une addition de Michael par un hétéroatome sont répertoriés dans la littérature.[32]–[34] Ce procédé est donc aussi applicable à la N-Alkylation pour une étendue plus grande de la réaction, un point intéressant est que cette méthode permet d'éviter l'emploi de base forte comme LDA.

Pour commencer, la fonction amine de la L-tyrosine a été protégée par un groupement benzyle et l'ester a subi un couplage avec la benzylamine pour conduire au composé **2.12**. Le phénol est oxydé en appliquant la chimie de l'iode hypervalent à l'aide de DIB dans du méthanol et le produit de spirocyclisation **2.13** est isolé avec un rendement de 35%. (Schéma 2.6)

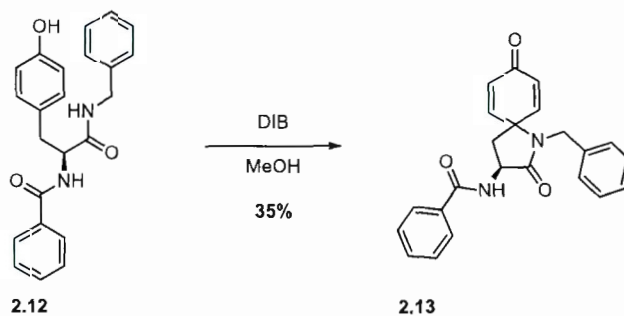


Schéma 2.6: Synthèse du précurseur polycyclique **2.13**

Dans des conditions anhydres, le produit spiro **2.13** est ensuite traité en présence de TBSOTf et de triéthylamine dans du dichlorométhane. (Schéma 2.7) Dans ce cas ci, deux produits de cyclisation auraient pu être obtenu, le cycle à 4 membres par l'amide tertiaire ou le cycle à 5 membres par l'amide secondaire. Le produit isolé est exclusivement le produit de cyclisation à 5 membres **2.14** avec un rendement de 77%, ce qui peut être expliqué par la règle de

Baldwin, qui stipule qu'un cycle à 5 membres et plus rapide à former qu'un cycle à 4 membres. Il est à noter qu'un seul stéréo-isomère est observé par RMN, ce qui est encourageant pour l'application de cette méthode en synthèse asymétrique.

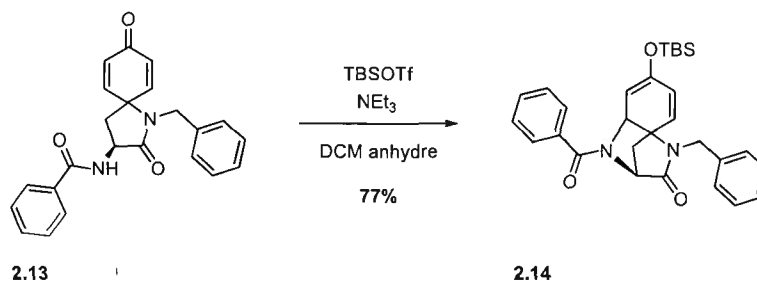


Schéma 2.7: Formation d'un cycle à 5 membres

2.4. Conclusion et perspectives

En résumé, un nouveau processus de formation de cycles tendus stables pour l'obtention de molécules polycycliques fonctionnalisées a été développé. Ce processus est basé sur une addition de Michael intramoléculaire à partir d'une fonction amide et est rendu possible par une activation de la cyclisation en présence d'un triflate de silicium. Dépendamment de la substitution de l'atome d'azote, la nouvelle liaison créée peut être une liaison carbone-carbone ou carbone-azote. Cette cyclisation permet de former différentes tailles de cycles. Un aspect clé de cette réaction est la stabilité des espèces formées et l'obtention de molécules polycycliques fonctionnalisées. Ces conditions réactionnelles pourraient donc être appliquées à la synthèse de produits naturels.

Afin de poursuivre ces travaux prochainement, d'autres applications doivent être réalisées pour étoffer ces résultats et montrer le caractère général de cette méthode.

CONCLUSION

Pour conclure, une nouvelle synthèse de l'alcaloïde erysotramidine a été réalisée. L'utilisation à deux reprises de la chimie de l'iode hypervalent a permis d'obtenir le squelette tétracyclique compact avec deux centres asymétriques contrôlés en seulement 8 étapes.

Une nouvelle réaction de cyclisation a été développée sur des molécules polycycliques pour former des cycles tendus à 3 et 4 chaînons. Celle-ci est pratiquée sur une énone par une addition de Michael intramoléculaire. La formation de cycles tendus donne accès à des structures polycycliques complexes. Le scope de cette méthodologie doit être élargie, toutefois l'application de cette réaction en synthèse de produits naturels pourrait être envisagée.

ANNEXE A

"SYNTHESIS OF THE ERYTHRINA ALKALOID ERYOTRAMIDINE" *ARTICLE*

Journal of Organic Chemistry, **2014**, 79, pages 8481-8485

DOI: 10.1021/jo501583c

Date de publication (Web): 20 Aout 2014

Titre: Synthesis of the Erythrina Alkaloid Eryotramidine

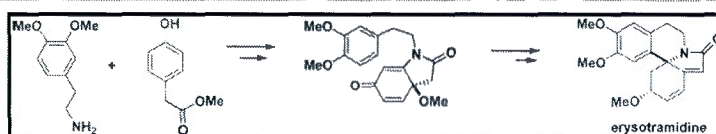
Auteurs: Chloé L'Homme, Marc-André Ménard et Sylvain Canesi*

Synthesis of the Erythrina Alkaloid Erysotramidine

Chloé L'Homme, Marc-André Ménard, and Sylvain Canesi*

Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, H3C 3P8 Québec, Canada

Supporting Information



ABSTRACT: A concise synthesis of erysotramidine (an alkaloid belonging to the erythrina family) was achieved starting with an inexpensive phenol and amine derivative. The synthesis is based on oxidative phenol dearomatizations mediated by a hypervalent iodine reagent and includes a novel route to a key indolinone moiety.

Erythrina alkaloids¹ are natural tetracyclic compounds 1 isolated from wide variety of tropical plants (Figure 1). The

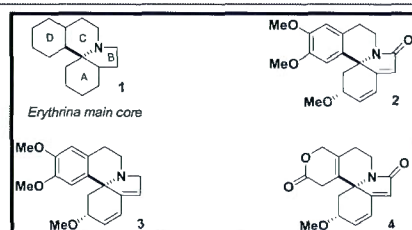


Figure 1. Erythrina alkaloid members.

structures contain an aza-spiran ring and exhibit hypotensive, sedative, and anticonvulsive properties as well as curare-like effects.² The compounds may be divided into aromatic structures such as erysotramidine³ 2 and erysotrine^{2c} 3 and nonaromatic structures such as β -erythroidine 4.⁴ The publication of several elegant syntheses has generated widespread interest in these compounds in the scientific community.^{5,6}

In this note, we describe a concise preparation of erysotramidine, an alkaloid belonging to the aromatic erythrina family, in eight steps.

Our approach employed a hypervalent iodine reagent⁷ to promote dearomatization of phenol subunits into advanced functionalized intermediates. Hypervalent iodine reagents are often used in synthetic procedures because these environmentally benign and inexpensive reagents reduce the need for toxic heavy metals. Transformations involving hypervalent iodine have already demonstrated their remarkable synthetic utility, as described in the pioneering work of Kita and co-workers.⁸ Our synthesis involved two oxidative dearomatizations, a new tandem aza-Michael-rearomatization process to produce a key indolinone moiety, a Pictet–Spengler cyclization,⁹ a stereoselective reduction, and an etherification. One objective

of this note is to illustrate the effectiveness of hypervalent iodine reagents in total synthesis of natural products, Figure 2.

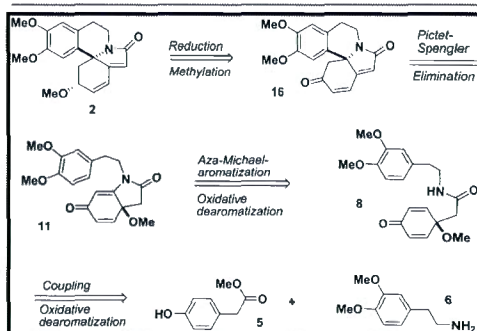


Figure 2. Retrosynthesis of erysotramidine.

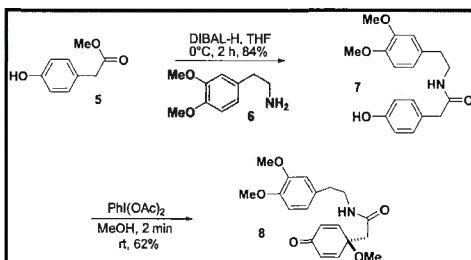
The synthesis began with commercially available phenol 5 and amine 6, which were joined through an amide linkage to produce 7 in 84% yield using a reaction promoted by an aluminum salt.¹⁰ Amide 7 was treated in methanol with (diacetoxyiodo)-benzene (DIB) to induce the first oxidative dearomatization, resulting in the functionalized prochiral dienone 8 in 62% yield. An interesting aspect of this transformation is its ability to reconfigure the inert unsaturations of the phenol moiety 7 into the oxidized intermediate 8, in which the unsaturated bonds are readily functionalized, Scheme 1.

Treatment of dienone 8 with TMS-OTf followed by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ led directly to indolinone 10. This transformation took place through silyl activation of the enone functionality, enabling a 1,4

Received: July 15, 2014

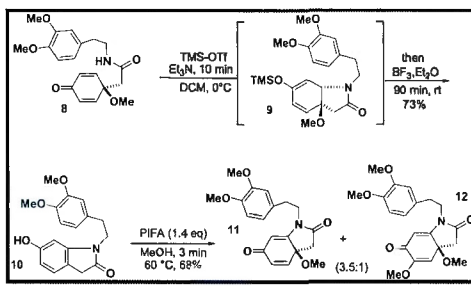
Published: August 20, 2014

Scheme 1. First Oxidative Dearomatization Process



attack via a Michael process to afford the bicyclic intermediate 9, which was subsequently transformed into the aromatic compound 10 through further Lewis acid activation of the methoxy group. The transformation of compound 7 into 10 represents a new two-step route to indolinone derivatives through the equivalent of a C–H activation mediated by a hypervalent iodine reagent,¹¹ Scheme 2. The first step of this

Scheme 2. Second Oxidative Dearomatization Process

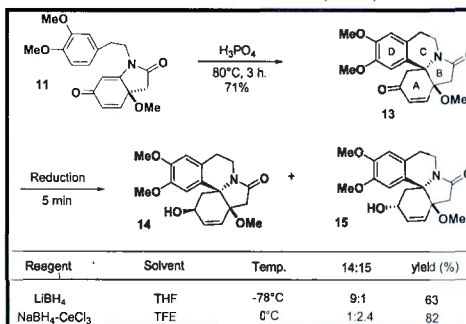


sequence is related to the noteworthy stereoselective process developed by Wipf and Kim to produce hydroindole cores.¹² It should be noted that the prochiral dienone 8 obtained during the first activation could be used in an enantioselective synthesis of the erythrina alkaloids if the first aza-Michael process was enantioselectively controlled.¹³ Unfortunately, in our hands, all asymmetric 1,4-addition attempts failed. At this stage, a second aromatic activation mediated by bis(trifluoroacetoxy)-iodobenzene (PIFA) led to a separable mixture of the desired dienone 11 and a similar byproduct 12 bearing one more methoxy group in 68% yield, in a favorable ratio (3.5:1) of compound 11. Formation of compound 12 could be explained by a first methanol addition, during the oxidative activation, in *ortho* position instead of the required *para* position followed by a rearomatization process that would lead to an *ortho*-methoxy analogue of compound 10 that would be then oxidized into byproduct 12, Scheme 2.

The main tetracyclic core 13 was obtained under acidic conditions in 71% yield. The transformation resembled a Pictet–Spengler rearrangement, which is a popular method of producing the aza-spiran moiety of the erythrina alkaloids.⁹ The ketone functionality may be selectively reduced at this point using a hydride reagent. We had supposed that the bowl-shape generated by rings A and B would control the stereoselectivity, but unfortunately hydride reduction using LiBH₄, Red-Al, or L-

Selectride primarily produced the undesired diastereomer 14 (9:1 by NMR). Interestingly, and for reasons that are unclear, only Luche's conditions resulted in a favorable ratio (2.4:1 by NMR) of the desired diastereomer 15,¹⁴ Scheme 3.

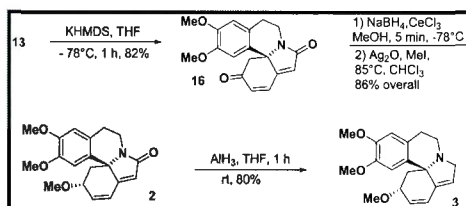
Scheme 3. Formation of the Main Tetracyclic System



If compound 15 represented a potential precursor of erysotramidine 2, then the stereoselectivity observed during the reduction process was not good and required optimization. Consequently, the transformation of compound 13 into the desired target was improved by delaying the ketone reduction in order to produce the desired alcohol stereocenter with greater stereoselectivity at the end of the synthesis. Consequently, the polyconjugated system appearing in the structure of 2 was first obtained by treatment of compound 13 with KHMDS, leading to the flattened structure 16 through an E1cB mechanism in 82% yield. It should be noted that the conformation of the polyconjugated scaffold 16 is more conducive to the desired stereochemistry than its precursor 13, and treatment of 16 with a hydride provided the desired alcohol with a diastereoselectivity of 9:1 by NMR. The synthesis of erysotramidine 2 was concluded with a mild and quantitative methylation in the presence of Ag₂O and iodomethane in 86% yield overall from compound 16. The NMR and mass spectrometry data obtained were identical with the data reported in the literature.⁶¹ It should be noted that erysotrine 3, a relative alkaloid of the same family, may be obtained by further treatment of erysotramidine 2 with AlH₃ in 80% yield, as previously reported in the literature,¹⁵ Scheme 4.

A natural product belonging to the erythrina family was synthesized from inexpensive starting materials. The synthesis demonstrated the power and utility of hypervalent iodine chemistry in total synthesis and highlighted the development of a novel method for producing indolinone cores.

Scheme 4. Syntheses of Erysotramidine and Erysotrine



EXPERIMENTAL SECTION

Unless otherwise indicated, ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively, in CDCl_3 solutions. Chemical shifts are reported in ppm on the δ scale. Multiplicities are described as s (singlet), d (doublet), dd, etc. (doublet of doublets, doublet of doublets of doublets, etc.), t (triplet), q (quartet), quin (quintuplet), m (multiplet), and further qualified as app (apparent), br (broad). Coupling constants, J , are reported in Hz. HRMS were measured in the electrospray (ESI) mode on a LC-MSD TOF mass analyzer.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-acetamide (7). To a mixture of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanamine **6** (6.16 mmol, 1.04 mL, 2.8 equiv) in anhydrous THF (17 mL, 0.1 M) at 0 °C was added dropwise DIBAL-H in hexane (1.0 M, 6.65 mmol, 6.65 mL, 3.0 equiv). The solution was stirred for 10 min at 0 °C and then was allowed to warm to room temperature. The mixture was stirred for 1.5 h, a solution of methyl 2-(4-hydroxyphenyl)acetate **5** (2.2 mmol, 368.2 mg, 1.0 equiv) in THF (5 mL) was added, and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched by addition of 1.0 M HCl, and the organic layer was washed with brine and ethyl acetate and dried over sodium sulfate. The crude was purified by flash silica gel chromatography (65 → 90% ethyl acetate/hexane) to give 579.5 mg of product **7** (84% yield) as a white solid. mp 156 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.25 (br, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.41 (s, 2H, rotamer), 3.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170.4, 155.7, 148.4, 147.1, 131.8, 129.7, 126.4, 120.3, 114.8, 112.4, 111.7, 55.4, 55.2, 41.5, 40.3, 34.5; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ ($M + \text{H}^+$), 316.1543; found, 316.1536.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-(1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)acetamide (8). To a solution of compound **7** (0.944 mmol, 297.7 mg, 1.0 equiv) in methanol (7.4 mL) at 0 °C was added a solution of DIB (1.322 mmol, 425.6 mg, 1.4 equiv) in methanol (2.0 mL). The reaction was stirred for 5 min and was filtered in silica gel with 20% MeOH in DCM. The crude was purified by flash silica gel chromatography (80% ethyl acetate/hexane) to provide a yellow oil (201.2 mg, 62% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (c, 2H), 6.67 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 6.40 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 184.3, 167.7, 148.9, 148.3, 147.6, 131.4, 131.0, 120.5, 111.7, 111.1, 72.9, 55.7, 52.9, 49.8, 46.4, 40.3, 34.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ ($M + \text{H}^+$), 346.1649; found, 346.1650.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-6-hydroxyindolin-2-one (10). Dienone **8** (0.037 mmol, 12.8 mg, 1.0 equiv) and anhydrous triethylamine (0.11 mmol, 15.4 μL , 3.0 equiv) were dissolved in anhydrous DCM (7.0 mL, 0.2 M). TMSOTf (0.092 mmol, 16.8 μL , 2.5 equiv) was added at 0 °C, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction was followed by TLC until the starting material disappeared (10 min), and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ was then added (0.11 mmol, 14.0 μL , 3.0 equiv) during 90 min. An aqueous solution of ammonium chloride was added, and the organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. The product was purified by flash column chromatography (60% ethyl acetate/hexane) to provide a yellow oil (7.6 mg, 68% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 156.1, 148.9, 147.7, 145.6, 130.6, 125.0, 120.7, 116.0, 112.0, 111.3, 108.3, 97.1, 55.9, 55.8, 41.6, 35.1, 33.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ ($M + \text{H}^+$), 314.1387; found, 314.1379.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3a-methoxy-3,3a-dihydro-1H-indole-2,6-dione (11). To a solution of compound **10** (0.056 mmol, 17.6 mg, 1.0 equiv) in methanol (0.4 mL) at 60 °C was added a solution of PIFA (0.078 mmol, 33.7 mg, 1.4 equiv) in methanol (0.4 mL). The reaction was stirred for 5 min and was filtered on silica gel with 20% MeOH in DCM. The crude was purified by flash silica gel chromatography (40% ethyl acetate/hexane) to provide a brown oil (11.2 mg, 58% yield) of compound **11** and a dark yellow oil (2.0 mg, 10% yield) of compound **12**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (d, J =

8.0 Hz, 4H), 6.70 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (t, 7.6 Hz, 2H), 2.72 (d, 16.2 Hz, 1H), 2.56 (d, 16.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 184.6, 173.1, 158.0, 148.8, 147.7, 136.9, 133.5, 129.5, 120.5, 111.6, 111.1, 103.9, 72.7, 55.7, 50.9, 42.1, 41.3, 32.6; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ ($M + \text{H}^+$), 344.1492; found, 344.1484.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,3a-dihydro-3a,5-dimethoxy-1H-indole-2,6-dione (12). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.74 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 3.30 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.82 (t, 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 191.4, 172.7, 154.6, 149.0, 148.0, 129.6, 129.3, 128.5, 120.7, 111.8, 111.4, 97.2, 91.9, 55.9, 55.8, 50.2 (*), 42.0, 32.4, 32.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ ($M + \text{Na}^+$), 396.1418; found, 396.1419.

(4a5,13bR)-4a,11,12-Trimethoxy-4a,5,8,9-tetrahydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinoline-2,6-dione (13). The compound **11** (0.088 mmol, 30.0 mg, 1.0 equiv) and phosphoric acid 85% (11.1 mL) were stirred at reflux for 3 h. The mixture was poured into a 2 M NaOH solution, extracted with DCM, washed with water, and dried with Na_2SO_4 . The residue was then purified by silica gel chromatography with 100% ethyl acetate to give enone **13** (21.2 mg, 71%) as a brown oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.31 (ddd, J = 13.0, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.81 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.69 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.1, 168.6, 148.2, 148.1, 147.3, 128.5, 126.8, 125.8, 111.7, 108.6, 78.8, 68.5, 55.6, 51.6, 51.4, 41.3, 35.1, 28.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ ($M + \text{H}^+$), 344.1492; found, 344.1487.

(2S,4a5,13bR)-2-Hydroxy-4a,11,12-trimethoxy-4a,5,8,9-tetrahydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-6(2H)-one (14). To a solution of **13** (9 mg, 0.026 mmol, 1.0 equiv) in trifluoroethanol (0.26 mL) at 0 °C was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.11 mmol, 20 mg, 4.1 equiv) and then NaBH₄ (0.110 mmol, 2.1 mg, 4.1 equiv). The solution was allowed to room temperature, and the reaction was followed by TLC. The reaction was quenched by a solution of NH_4Cl , and the organic layer was washed with brine and DCM and dried over sodium sulfate. The residue was then purified by silica gel chromatography (2% MeOH in DCM) to give the compound **14** (5.2 mg, 58%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.13 (ddd, J = 13.1, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.69 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.49 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 14.3, 5.6 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 14.3, 5.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 147.9, 146.7, 132.6, 130.0, 129.0, 126.5, 111.4, 77.8, 65.1, 64.2, 55.8, 55.6, 51.5, 43.0, 41.8, 35.9, 27.3; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ ($M + \text{H}^+$), 346.1649; found, 346.1642.

(2R,4a5,13bR)-2-Hydroxy-4a,11,12-trimethoxy-4a,5,8,9-tetrahydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-6(2H)-one (15). Pale yellow oil: 2.2 mg, 24%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.11 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 6.02 (dt, J = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.39 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.85 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 16.9, 1.2 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 12.4, 5.1, 1.2 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 12.4, 10.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 148.1, 146.8, 132.1, 130.7, 127.1, 125.6, 111.5, 109.9, 77.7, 66.4, 65.2, 55.9, 55.7, 51.1, 45.1, 41.7, 34.9, 27.4; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ ($M + \text{H}^+$), 346.1649; found, 346.1653.

(S)-11,12-Dimethoxy-8,9-dihydro-1H-indolo[7a,1-a]-isoquinoline-2,6-dione (16). To a solution of **15** (0.0273 mmol, 9.4 mg, 1.0 equiv) in anhydrous THF (0.4 mL) at -78 °C was added KHMDS (0.5 M in toluene, 0.06 mmol, 0.12 mL, 2.2 equiv) dropwise. The reaction was followed by TLC, and after completion, a solution of NH_4Cl was added. The organic layer was washed with brine and AcOEt and dried with Na_2SO_4 . The product was purified by silica gel chromatography (5% MeOH in DCM) to give the compound **16** (7.0 mg, 82%) as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 10.1

Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.21 (ddd, $J = 11.6, 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.2, 169.7, 154.7, 148.7, 147.2, 138.4, 131.8, 128.0, 125.9, 125.5, 112.4, 107.8, 67.7, 55.9, 55.8, 52.4, 36.9, 27.6; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ ($M + \text{H}$) $^+$, 312.1230; found, 312.1235.

(2R,13bS)-2-Hydroxy-11,12-dimethoxy-8,9-dihydro-1H-indolo[7a,1-*a*]isoquinolin-6(2H)-one (17). To a solution of 16 (0.0112 mmol, 3.5 mg, 1.0 equiv) in methanol (0.12 mL) at -78°C was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.046 mmol, 17.1 mg, 4.1 equiv) and then NaBH_4 (0.045 mmol, 1.7 mg, 4.0 equiv). After 5 min, the reaction was quenched by aqueous NH_4Cl , and the organic layer was washed with brine and DCM and dried over sodium sulfate. The residue may be purified by silica gel chromatography (2% MeOH in chloroform) to afford compound 17 (3.1 mg, 90%). However, this intermediate was air-sensitive and was rapidly used for the further transformation. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (dd, $J = 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.30 (br, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 15.9, 1.9$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 11.2, 10.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 156.9, 148.5, 147.0, 138.9, 128.4, 126.4, 123.7, 120.3, 112.1, 108.0, 66.5, 55.9, 45.0, 37.4, 27.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ ($M + \text{H}$) $^+$, 314.1387; found, 314.1392.

Erysotramidine (2). To a degassed solution of 17 (0.01 mmol, 3.1 mg, 1.0 equiv) in anhydrous acetonitrile (0.2 mL) were added Ag_2O (0.05 mmol, 11.6 mg, 5.0 equiv) and MeI (0.05 mmol, 3 μL , 5.0 equiv). The solution was stirred in a sealed tube overnight at reflux in the dark. The reaction was quenched with water, and the organic layer was washed with brine and AcOEt and dried with Na_2SO_4 . The residue was purified by flash column chromatography (5% MeOH in DCM) to provide erysotramidine 2 (3.4 mg, 95%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.00 (dt, $J = 13.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.86 (s + m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.71 (dd, $J = 11.0, 10.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 157.0, 148.6, 147.0, 136.3, 128.7, 126.5, 124.1, 120.3, 112.2, 108.2, 74.9, 66.3, 56.4, 56.1, 55.9, 41.4, 37.3, 27.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ ($M + \text{H}$) $^+$, 328.1541; found, 328.1543.

■ ASSOCIATED CONTENT

■ Supporting Information

General experimental procedures and ^1H and ^{13}C NMR characterization data. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: canesi.sylvain@uqam.ca.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We are very grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Canada Foundation for Innovation (CFI), and the provincial government of Quebec (FQRNT and CCVC) for their financial support of this research.

■ REFERENCES

- (1) Tsuda, Y.; Sano, T. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: San Diego, 1996; Vol. 48, pp 249.
- (2) (a) Boekeheide, V. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, 1960; Vol. 7, pp 201. (b) Hill, R. K. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, 1967; Vol. 9, pp 483. (c) Dyke, S. F.; Quessy, S. N. In *The Alkaloids*; Rodrigo, R. G., Ed.; Academic Press: New York, 1981; Vol. 18, pp 1. (d) Chawala, A. S.; Jackson, A. H. *Nat. Prod. Rep.* 1984, 1, 371.
- (3) (a) Ito, K.; Furukawa, H.; Haruna, M. *Yakugaku Zasshi* 1973, 93, 1611. (b) Mantle, P. G.; Laws, I.; Widdowson, D. A. *Phytochemistry* 1984, 23, 1336.
- (4) Aguilar, M. L.; Giral, F.; Espejo, O. *Phytochemistry* 1981, 20, 2061.
- (5) (a) Joo, J. M.; David, R. A.; Yuan, Y.; Lee, C. *Org. Lett.* 2010, 12, 5704. (b) Tuan, L. A.; Kim, G. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2010, 31, 1800. (c) Liang, J.; Chen, J.; Liu, J.; Li, L.; Zhang, H. *Chem. Commun.* 2010, 46, 3666. (d) Onoda, T.; Takikawa, Y.; Fujimoto, T.; Yasui, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* 2009, 1041. (e) Yoshida, Y.; Mohri, K.; Isobe, K.; Itoh, T.; Yamamoto, K. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 6010. (f) Stanislawski, P. C.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. *Chem.—Asian J.* 2007, 2, 1127. (g) Shimizu, K.; Takimoto, M.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Organomet. Chem.* 2006, 691, 5466. (h) Stanislawski, P. C.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. *Org. Lett.* 2006, 8, 2143. (i) Kim, G.; Kim, J. H.; Lee, K. Y. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2185. (j) Yasui, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* 2004, 619. (k) Fukumoto, H.; Esumi, T.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8047. (l) Shimizu, K.; Takimoto, M.; Mori, M. *Org. Lett.* 2003, 5, 2323. (m) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antoniou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* 2013, 15, 3714. (n) Isobe, K.; Mohri, K.; Takeda, N.; Suzuki, K.; Hosoi, S.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 197. (o) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Katagiri, N.; Kaneko, C.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1993, 41, 2087. (p) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Sano, T.; Suzuki, H.; Toda, J. *Heterocycles* 1993, 36, 655. (q) Isobe, K.; Mohri, K.; Suzuki, K.; Haruna, M.; Ito, K.; Hosoi, S.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 32, 1195. (r) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Nakai, A.; Sakai, Y.; Abe, T.; Ishi, Y.; Kiuchi, F.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 1365. (s) Sano, T.; Toda, J.; Kashiwaba, N.; Ohshima, T.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 479. (t) Ito, K.; Suzuki, F.; Haruna, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 733.
- (6) (a) Ogawa, S.; Iida, N.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Chem.—Eur. J.* 2010, 16, 7090. (b) Juma, B.; Adeel, M.; Villinger, A.; Reinke, H.; Spannenberg, A.; Fischer, C.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351, 1073. (c) Tietze, L. F.; Tolle, N.; Kratzert, D.; Stalke, D. *Org. Lett.* 2009, 11, 5230. (d) Zhang, F.; Simpkins, N. S.; Blake, A. J. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 1963. (e) Padwa, A.; Wang, Q. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7391. (f) Wang, Q.; Padwa, A. *Org. Lett.* 2006, 8, 601. (g) Gao, S.; Tu, Y. Q.; Hu, X.; Wang, S.; Hua, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fan, X.; Zhang, S. *Org. Lett.* 2006, 8, 2373. (h) El Bialy, S. A. A.; Braun, H.; Tietze, L. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 5391. (i) Padwa, A.; Lee, H. I.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. J. *Org. Chem.* 2004, 69, 8209. (j) Lee, H. I.; Cassidy, M. P.; Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* 2003, 5, 5067. (k) Chikaoka, S.; Toyao, A.; Ogasawara, M.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 312. (l) Padwa, A.; Hennig, R.; Kappe, C. O.; Reger, T. S. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1144. (m) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Katagiri, N.; Kaneko, C.; Sano, T. *Heterocycles* 1992, 33, 497. (n) Rigby, J. H.; Qabar, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8975. (o) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Nakai, A.; Ohshima, T.; Sakai, Y.; Kiuchi, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1216. (p) Sano, T.; Toda, J. *Heterocycles* 1982, 18, 229. (q) Mondon, A.; Nestler, H. J. *Chem. Ber.* 1979, 112, 1329. (r) Haruna, M.; Ito, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1976, 345. (s) Mondon, A.; Nestler, H. J. *Angew. Chem.* 1964, 76, 651.
- (7) (a) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L. *Org. Lett.* 1999, 1, 1651. (b) Traoré, M.; Ahmed-Ali, S.; Peuchmaur, M.; Wong, Y. S. *Tetrahedron* 2010, 66, 5863. (c) Andrez, J. A.; Giroux, M. A.; Lucien, J.; Canesi, S. *Org. Lett.* 2010, 12, 4368. (d) Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron* 2010, 66, 5884. (e) Pouységu, L.; Sylla, T.; Garnier, T.; Rojas, L. B.; Charris, J.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* 2010, 66, 5908. (f) Guérard, K. C.; Sabot, C.; Beaulieu, M. A.; Giroux, M. A.; Canesi, S. *Tetrahedron* 2010, 66, 5893. (g) Jen, T.; Mendelsohn, B. A.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 728. (h) Beaulieu, M. A.; Sabot, C.; Achache, N.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Chem.—Eur. J.* 2010, 16, 11224. (i) Beaulieu, M. A.; Guérard, K. C.; Maertens, G.; Sabot, C.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 9460. (j) Guérard, K. C.; Guerinot, A.; Bouchard-Aubin, C.; Ménard, M. A.; Lepage, M.; Beaulieu, M. A.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 2121. (k) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* 2010, 66, 2235. (l) Traoré, M.; Ahmed-Ali, S.; Peuchmaur, M.; Wong, Y. S. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 1409. (m) Pouységu,

- L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* 2008, 10, 5211. (n) Jacquemot, G.; Menard, M. A.; L'Homme, C.; Canesi, S. *Chem. Sci.* 2013, 4, 1287. (o) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 7065. (p) Desjardins, S.; Andrez, J. A.; Canesi, S. *Org. Lett.* 2011, 13, 3406. (q) Jacquemot, G.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 7588. (r) Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Luedtke, M. W.; Zhu, C.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 11399. (s) Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Todor, A. D.; Kastern, B. J.; Koski, S. R.; Maskav, A. V.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* 2013, 15, 4010. (t) Beaulieu, M. A.; Ottenwaelter, X.; Canesi, S. *Chem.—Eur. J.* 2014, 20, 7581.
- (8) (a) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3927. (b) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3684. (c) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 3787. (d) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* 2009, 2073. (e) Dohi, T.; Itob, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujiokab, H.; Kita, Y. *Tetrahedron* 2009, 65, 10797. (f) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* 2010, 66, 5775.
- (9) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* 2004, 104, 1431.
- (10) Huang, P.-Q.; Zheng, X.; Deng, X.-M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 9039.
- (11) Giroux, M. A.; Guérard, K. C.; Beaulieu, M. A.; Sabot, C.; Canesi, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 3871.
- (12) (a) Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5457. (b) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. J. *Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 11106. (c) Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4576. (d) Wipf, P.; Mareska, D. A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4723. (e) Methot, J. L.; Wipf, P. *Org. Lett.* 2000, 2, 4213.
- (13) Maertens, G.; Menard, M. A.; Canesi, S. *Synthesis* 2014, 1573 and articles cited therein.
- (14) Structures of compounds 14 and 15 have been assigned by NMR NOE. In addition, these compounds have been treated in the presence of KHMDS and subsequently O-methylated (Ag_2O , CH_3I) to produce the known natural product erysotramidine 2, which was obtained from diastereoisomer 15.
- (15) (a) Sano, T.; Toda, J.; Kashiwaba, N.; Ohshima, T.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 479. (b) Sano, T.; Toda, J.; Maehara, N.; Tsuda, Y. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 94.

ANNEXE B

"SYNTHESIS OF THE ERYTHRINA ALKALOID ERYOTRAMIDINE" *DOCUMENT*
WORD

Journal of Organic Chemistry, **2014**, 79, pages 8481-8485

DOI: 10.1021/jo501583c

Date de publication (Web): 20 Aout 2014

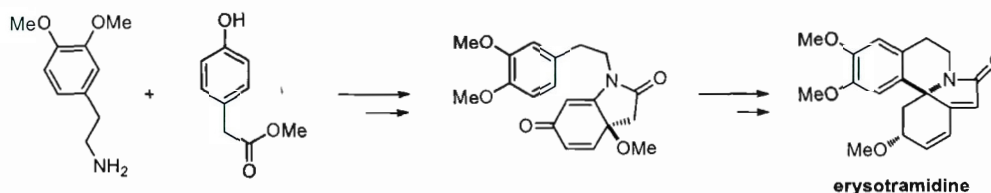
Titre: Synthesis of the Erythrina Alkaloid Eryotramidine

Auteurs: Chloé L'Homme, Marc-André Ménard et Sylvain Canesi*

A SYNTHESIS OF THE ERYTHRINA ALKALOID ERYSTOTRAMIDINE

*Chloé L'Homme, Marc-André Ménard and Sylvain Canesi**

Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à
Montréal, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, H3C 3P8 Québec, Canada.



Abstract

A concise synthesis of erysotramidine (an alkaloid belonging to the erythrina family) was achieved starting with an inexpensive phenol and amine derivative. The synthesis is based on oxidative phenol dearomatizations mediated by a hypervalent iodine reagent and includes a novel route to a key indolinone moiety.

Introduction

Erythrina alkaloids¹ are natural tetracyclic compounds **1** isolated from wide variety of tropical plants (Figure 1). The structures contain an aza-spiran ring and exhibit hypotensive, sedative, and anticonvulsive properties as well as curare-like effects.² The compounds may be divided into aromatic structures such as erysotramidine³ **2** and erysotrine^{2c} **3** and non-aromatic structures such as β -erythroidine **4**.⁴ The publication of several elegant syntheses has generated widespread interest in these compounds in the scientific community.^{5,6}

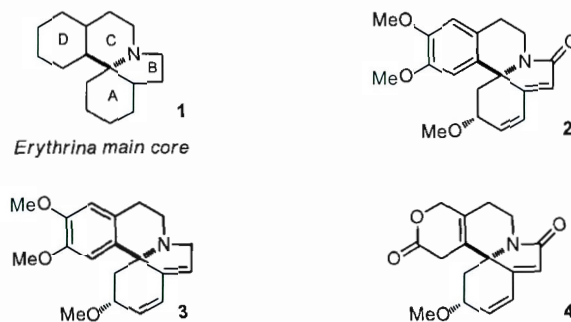


Figure 1. Erythrina Alkaloid Members

In this paper, we describe a concise preparation of erysotramidine, an alkaloid belonging to the aromatic erythrina family, in eight steps.

Results and Discussion

Our approach employed a hypervalent iodine reagent⁷ to promote dearomatization of phenol subunits into advanced functionalized intermediates. Hypervalent iodine reagents are often used in synthetic procedures since these environmentally benign and inexpensive reagents reduce the need for toxic heavy metals. Transformations involving hypervalent iodine have already demonstrated their remarkable synthetic utility as described in the pioneering work of Kita and coworkers.⁸ Our synthesis involved two oxidative dearomatizations, a new tandem aza-Michael-rearomatization process to produce a key indolinone moiety, a Pictet Spengler cyclization,⁹ a stereoselective reduction, and an etherification. One objective of this article is to illustrate the effectiveness of hypervalent iodine reagents in total synthesis of natural products, Figure 2.

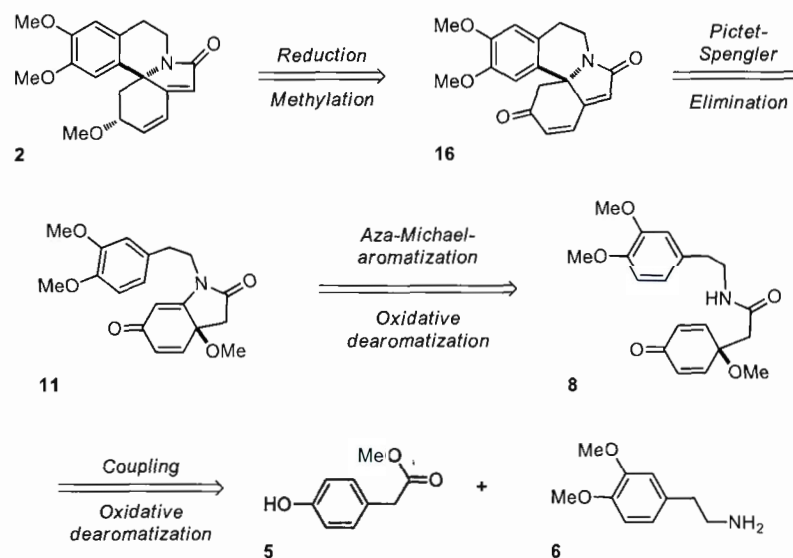
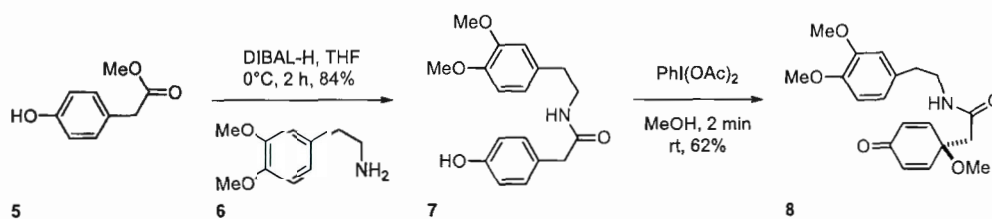


Figure 2. Retrosynthesis of Erysotramidine

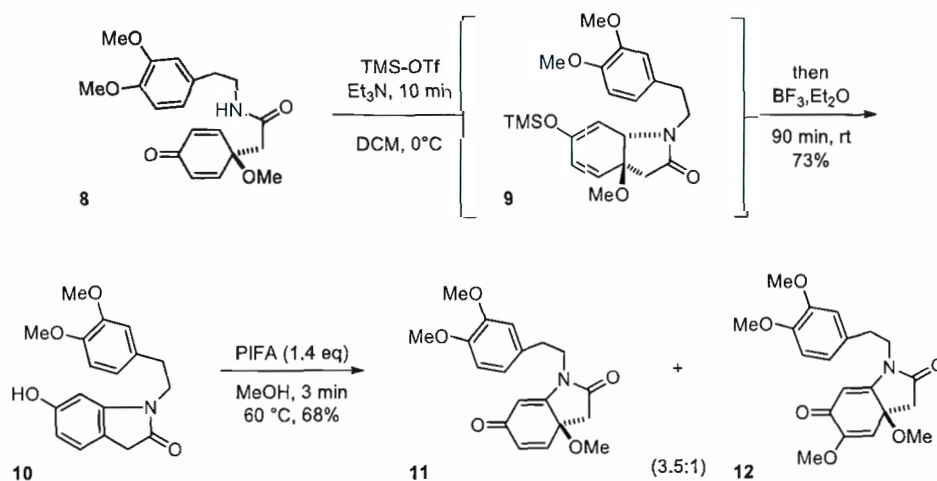
The synthesis began with the commercially available phenol **5** and amine **6**, which were joined through an amide linkage to produce **7** in 84% yield using a reaction promoted by an aluminum salt.¹⁰ The amide **7** was treated in methanol with (diacetoxyiodo)-benzene (DIB) to induce the first oxidative dearomatization, resulting in the functionalized prochiral dienone **8** in 62% yield. An interesting aspect of this transformation is its ability to reconfigure the inert unsaturations of the phenol moiety **7** into the oxidized intermediate **8**, in which the unsaturated bonds are readily functionalized, Scheme 1.



Scheme 1. First Oxidative Dearomatization Process

Treatment of dienone **8** with TMS-OTf followed by BF₃·Et₂O led directly to the indolinone **10**. This transformation took place through silyl activation of the enone functionality,

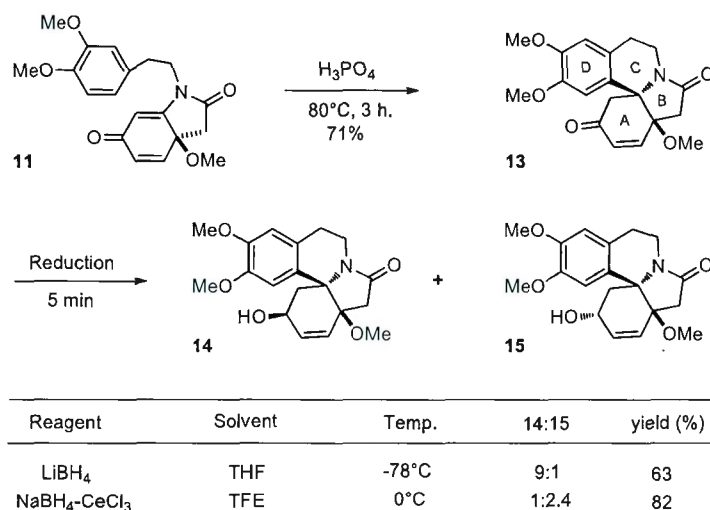
enabling a 1,4 attack via a Michael process to afford the bicyclic intermediate **9**, which was subsequently transformed into the aromatic compound **10** through further Lewis acid activation of the methoxy group. The transformation of compound **7** into **10** represents a new two-step route to indolinone derivatives through the equivalent of a C-H activation mediated by a hypervalent iodine reagent,¹¹ Scheme 2. The first step of this sequence is related to the noteworthy stereoselective process developed by Wipf and Kim to produce hydroindole cores.¹² It should be noted that the prochiral dienone **8** obtained during the first activation could be used in an enantioselective synthesis of the erythrina alkaloids if the first aza-Michael process was enantioselectively controlled.¹³ Unfortunately, in our hands all asymmetric 1,4-addition attempts failed. At this stage, a second aromatic activation mediated by bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene (PIFA) led in a separable mixture of the desired dienone **11** and a similar byproduct **12** bearing one more methoxy group in 68% yield, in a favorable ratio (3.5:1) of compound **11**. Formation of compound **12** could be explained by a first methanol addition, during the oxidative activation, in *ortho* position instead of the required *para* position followed by a rearomatization process that would lead to an *ortho*-methoxy analog of compound **10** which would be then oxidized into by-product **12**, Scheme 2.



Scheme 2. Second Oxidative Dearomatization Process

The main tetracyclic core **13** was obtained under acidic conditions in 71% yield. The transformation resembled a Pictet-Spengler rearrangement, which is a popular method of

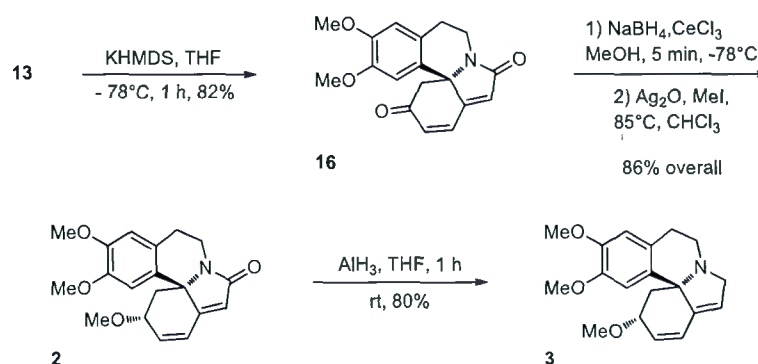
producing the aza-spiran moiety of the erythrina alkaloids.⁹ The ketone functionality may be selectively reduced at this point using a hydride reagent. We had supposed that the bowl-shape generated by rings A and B would control the stereoselectivity but unfortunately hydride reduction using LiBH_4 , Red-Al, or L-Selectride primarily produced the undesired diastereomer **14** (9:1 by NMR). Interestingly and for reasons which are unclear, only Luche's conditions resulted in a favorable ratio (2.4:1 by NMR) of the desired diastereomer **15**,¹⁴ Scheme 3.



Scheme 3. Formation of the Main Tetracyclic System

If compound **15** represented a potential precursor of erysotramidine **2**, the stereoselectivity observed during the reduction process was not good and required to be optimized. Consequently the transformation of compound **13** into the desired target was improved by delaying the ketone reduction in order to produce the desired alcohol stereocenter with greater stereoselectivity at the end of the synthesis. Consequently, the polyconjugated system appearing in the structure of **2** was first obtained by treatment of compound **13** with KHMDS, leading to the flattened structure **16** through an E1cB mechanism in 82% yield. It should be noted that the conformation of the polyconjugated scaffold **16** is more conducive to the desired stereochemistry than its precursor **13**, and treatment of **16** with a hydride provided the desired alcohol with a diastereoselectivity of 9:1 by NMR. The synthesis of

erysotramidine **2** was concluded with a mild and quantitative methylation in the presence of Ag_2O and iodomethane in 86% yield overall from compound **16**. The NMR and mass spectrometry data obtained were identical with the data reported in the literature.⁶¹ It should be noted that erysotrine **3**, a relative alkaloid of the same family may be obtained by further treatment of erysotramidine **2** with AlH_3 in 80% yield as previously reported in the literature,¹⁵ Scheme 4.



Scheme 4. Syntheses of Erysotramidine and Erysotrine

Conclusion

A natural product belonging to the erythrina family was synthesized from inexpensive starting materials. The synthesis demonstrated the power and utility of hypervalent iodine chemistry in total synthesis and highlighted the development of a novel method for producing indolinone cores.

Experimental Section

Unless otherwise indicated, ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively, in CDCl_3 solutions. Chemical shifts are reported in ppm on the δ scale. Multiplicities are described as s (singlet), d (doublet), dd, ddd, etc. (doublet of doublets,

doublet of doublets of doublets, etc.), t (triplet), q (quartet), quin (quintuplet), m (multiplet), and further qualified as app (apparent), br (broad). Coupling constants, *J*, are reported in Hz. HRMS were measured in the electrospray (ESI) mode on a LC-MSD TOF mass analyzer.

N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamide (7): To a mixture of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanamine **6** (6.16 mmol, 1.04 mL, 2.8 eq.) in anhydrous THF (17 mL, 0.1 M) at 0°C was added dropwise DIBAL-H in hexane (1.0 M, 6.65 mmol, 6.65 mL, 3.0 eq.). The solution was stirred for 10 minutes at 0°C, and then was allowed to room temperature. The mixture was stirred for 1.5h and a solution of methyl 2-(4-hydroxyphenyl)acetate **5** (2.2 mmol, 368.2 mg, 1.0 eq.) in THF (5 mL) was added and stirred overnight. The reaction was quenched by addition of 1.0 M HCl and the organic layer was washed with brine and ethyl acetate, and dried over sodium sulfate. The crude was purified by flash silica gel chromatography (65 → 90% ethyl acetate / hexane) to give 579.5 mg of product **7** (84% yield) as a white solid. Mp: 156°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (br, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.41 (s, 2H, rotamer), 3.27 (s 2H), 2.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 170.4, 155.7, 148.4, 147.1, 131.8, 129.7, 126.4, 120.3, 114.8, 112.4, 111.7, 55.4, 55.2, 41.5, 40.3, 34.5; HRMS (ESI): Calc. for C₁₈H₂₂NO₄ (M+H)⁺: 316.1543; found: 316.1536.

N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)acetamide (8): To a solution of compound **7** (0.944 mmol, 297.7 mg, 1.0 eq.) in methanol (7.4 mL) at 0°C was added a solution of DIB (1.322 mmol, 425.6 mg, 1.4 eq.) in methanol (2.0 mL). The reaction was stirred for 5 min and was filtered in silica gel with 20% MeOH in DCM. The crude was purified by flash silica gel chromatography (80 % ethyl acetate / hexane) to provide a yellow oil (201.2 mg, 62% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (c, 2H), 6.67 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.3, 167.7, 148.9, 148.3, 147.6, 131.4, 131.0, 120.5, 111.7, 111.1, 72.9, 55.7, 52.9, 49.8, 46.4, 40.3, 34.9; HRMS (ESI): Calc. for C₁₉H₂₄NO₅ (M+H)⁺: 346.1649; found: 346.1650.

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-hydroxyindolin-2-one (10): The dienone **8** (0.037 mmol, 12.8 mg, 1.0 eq) and anhydrous triethylamine (0.11 mmol, 15.4 μ L, 3.0 eq) were dissolved in anhydrous DCM (7.0 mL, 0.2 M). TMSOTf (0.092 mmol, 16.8 μ L, 2.5 eq) was added at 0°C and the reaction mixture was allowed to room temperature. The reaction was followed by TLC until the starting material disappeared (10 min.) and then BF₃·Et₂O was added (0.11 mmol, 14.0 μ L, 3.0 eq), during 90 minutes. An aqueous solution of ammonium chloride was added and the organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. The product was purified by flash column chromatography (60% ethyl acetate / hexane) to provide a yellow oil **10** (7.6 mg, 68% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 156.1, 148.9, 147.7, 145.6, 130.6, 125.0, 120.7, 116.0, 112.0, 111.3, 108.3, 97.1, 55.9, 55.8, 41.6, 35.1, 33.1; HRMS (ESI): Calc. for C₁₈H₂₀NO₄ (M+H)⁺: 314.1387; found: 314.1379.

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3a-methoxy-3,3a-dihydro-1H-indole-2,6-dione (11): To a solution of compound **10** (0.056 mmol, 17.6 mg, 1.0 eq) in methanol (0.4 mL) at 60°C was added a solution of PIFA (0.078 mmol, 33.7 mg, 1.4 eq) in methanol (0.4 mL). The reaction was stirred for 5 min and was filtered on silica gel with 20% MeOH in DCM. The crude was purified by flash silica gel chromatography (40% ethyl acetate / hexane) to provide a brown oil (11.2 mg, 58% yield) of compound **11** and a dark yellow oil (2.0 mg, 10% yield) of compound **12**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.70 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (t, 7.6 Hz, 2H), 2.72 (d, 16.2 Hz, 1H), 2.56 (d, 16.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.6, 173.1, 158.0, 148.8, 147.7, 136.9, 133.5, 129.5, 120.5, 111.6, 111.1, 103.9, 72.7, 55.7, 50.9, 42.1, 41.3, 32.6; HRMS (ESI): Calc. for C₁₉H₂₂NO₅ (M+H)⁺: 344.1492; found: 344.1484.

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3,3a-dihydro-3a,5-dimethoxy-1H-indole-2,6-dione (12): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.74 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 8.0

Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 3.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 2.82 (t, 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 191.4, 172.7, 154.6, 149.0, 148.0, 129.6, 129.3, 128.5, 120.7, 111.8, 111.4, 97.2, 91.9, 55.9, 55.8, 50.2 (*2), 42.0, 32.4, 32.1.; HRMS (ESI): Calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NNaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 396.1418; found: 396.1419.

(4aS,13bR)-4a,11,12-trimethoxy-4a,5,8,9-tetrahydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinoline-2,6-dione (13): The compound **11** (0.088 mmol, 30.0 mg, 1.0 eq) and phosphoric acid 85% (11.1 mL) were stirred at reflux for 3 hours. The mixture was poured into a NaOH solution 2M, extracted with DCM, washed with water and dried with Na_2SO_4 . The residue was then purified by silica gel chromatography with 100% ethyl acetate to give enone **13** (21.2 mg, 71 %) as a brown oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.31 (ddd, $J = 13.0, 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.69 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.1, 168.6, 148.2, 148.1, 147.3, 128.5, 126.8, 125.8, 111.7, 108.6, 78.8, 68.5, 55.6, 51.6, 51.4, 41.3, 35.1, 28.0; HRMS (ESI): Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 344.1492; found: 344.1487.

(2S,4aS,13bR)-2-hydroxy-4a,11,12-trimethoxy-4a,5,8,9-tetrahydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-6(2H)-one (14): To a solution of **13** (9 mg, 0.026 mmol, 1.0 equiv.) in trifluoroethanol (0.26 mL) at 0°C , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.11 mmol, 20 mg, 4.1 eq) then NaBH_4 (0.110 mmol, 2.1 mg, 4.1 eq) were added. The solution was allowed to room temperature and the reaction was followed by TLC. The reaction was quenched by a solution of NH_4Cl and the organic layer was washed with brine and DCM, and dried over sodium sulphate. The residue was then purified by silica gel chromatography (2% MeOH in DCM) to give the compound **14** (5.2 mg, 58%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J = 13.1, 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.49 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 14.3, 5.6$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 14.3, 5.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 147.9, 146.7, 132.6, 130.0, 129.0, 126.5, 111.4, 77.8, 65.1, 64.2, 55.8, 55.6, 51.5, 43.0, 41.8, 35.9, 27.3; HRMS (ESI): Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 346.1649; found: 346.1642.

(2R,4aS,13bR)-2-hydroxy-4a,11,12-trimethoxy-4a,5,8,9-tetrahydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-6(2H)-one (15): Pale yellow oil: 2.2 mg, 24%; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.11 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.02 (dt, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.39 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 16.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.57 (ddd, $J = 12.4, 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 12.4, 10.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 148.1, 146.8, 132.1, 130.7, 127.1, 125.6, 111.5, 109.9, 77.7, 66.4, 65.2, 55.9, 55.7, 51.1, 45.1, 41.7, 34.9, 27.4; **HRMS** (ESI): Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 346.1649; found: 346.1653.

(S)-11,12-dimethoxy-8,9-dihydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinoline-2,6-dione (16): To a solution of **15** (0.0273 mmol, 9.4 mg, 1.0 eq) in anhydrous THF (0.4 mL) at -78°C , KHMDS (0.5 M in toluene, 0.06 mmol, 0.12 mL, 2.2 eq) was added dropwise. The reaction was followed by TLC, after completion, a solution of NH_4Cl was added. The organic layer was washed with brine and AcOEt, and dried with Na_2SO_4 . The product was purified by silica gel chromatography (5% MeOH in DCM) to give the compound **16** (7.0 mg, 82%) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.21 (ddd, $J = 11.6, 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.2, 169.7, 154.7, 148.7, 147.2, 138.4, 131.8, 128.0, 125.9, 125.5, 112.4, 107.8, 67.7, 55.9, 55.8, 52.4, 36.9, 27.6; **HRMS** (ESI): Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 312.1230; found: 312.1235.

(2R,13bS)-2-hydroxy-11,12-dimethoxy-8,9-dihydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-6(2H)-one (17): To a solution of **16** (0.0112 mmol, 3.5 mg, 1.0 eq) in methanol (0.12 mL) at -78°C , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.046 mmol, 17.1 mg, 4.1 eq) then NaBH_4 (0.045 mmol, 1.7 mg, 4.0 eq) were added. After 5 min, the reaction was quenched by aqueous NH_4Cl and the organic layer was washed with brine and DCM, and dried over sodium sulphate. The residue may be purified by silica gel chromatography (2% MeOH in chloroform) to afford compound **17** (3.1 mg, 90%). However, this intermediate was air sensitive and was rapidly used for the further transformation $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (dd, $J = 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.79, (s, 1H),

6.71 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.30 (br, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 15.9, 1.9$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 11.2, 10.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 156.9, 148.5, 147.0, 138.9, 128.4, 126.4, 123.7, 120.3, 112.1, 108.0, 66.5, 55.9, 45.0, 37.4, 27.0; HRMS (ESI): Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 314.1387; found: 314.1392.

Erysotramidine (2): To a degassed solution of **17** (0.01 mmol, 3.1 mg, 1.0 eq) in anhydrous acetonitrile (0.2 mL), Ag_2O (0.05 mmol, 11.6 mg, 5.0 eq) and MeI (0.05 mmol, 3 μL , 5.0 eq) were added. The solution was stirred in a sealed tube overnight at reflux and in the dark. The reaction was quenched with water, the organic layer was washed with brine and AcOEt, and dried with Na_2SO_4 . The residue was purified by flash column chromatography (5% MeOH in DCM) to provide erysotramidine **2** (3.4 mg, 95 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.00 (dt, $J = 13.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.86 (s + m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.71 (dd, $J = 11.0, 10.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 157.0, 148.6, 147.0, 136.3, 128.7, 126.5, 124.1, 120.3, 112.2, 108.2, 74.9, 66.3, 56.4, 56.1, 55.9, 41.4, 37.3, 27.0; HRMS (ESI): Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 328.1541; found: 328.1543.

Acknowledgment

We are very grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Canada Foundation for Innovation (CFI), and the provincial government of Quebec (FQRNT and CCVC) for their precious financial support in this research.

Supporting Information Available

General experimental procedures and characterization data. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References and Footnotes

- (1) Tsuda, Y.; Sano, T. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: San Diego, **1996**; Vol. 48, pp 249.
- (2) (a) Boekelheide, V. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, **1960**; Vol. 7, pp 201. (b) Hill, R. K. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, **1967**; Vol. 9, pp 483. (c) Dyke, S. F.; Quessy, S. N. In *The Alkaloids*; Rodrigo, R. G. A., Ed.; Academic Press: New York, **1981**; Vol. 18, pp 1. (d) Chawala, A. S.; Jackson, A. H. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, 1, 371.
- (3) (a) Ito, K.; Furukawa, H.; Haruna, M.; Yakugaku Zasshi **1973**, 93, 1611. (b) Mantle, P. G.; Laws, I.; Widdowson, D. A.; *Phytochemistry* **1984**, 23, 1336.
- (4) Aguilar, M. I.; Giral, F.; Espejo, O. *Phytochemistry* **1981**, 20, 2061.
- (5) (a) Joo, J. M.; David, R. A.; Yuan, Y.; Lee, C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5704. (b) Tuan, L. A.; Kim, G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 1800. (c) Liang, J.; Chen, J.; Liu, J.; Li, L.; Zhang, H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3666. (d) Onoda, T.; Takikawa, Y.; Fujimoto, T.; Yasui, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2009**, 1041. (e) Yoshida, Y.; Mohri, K.; Isobe, K.; Itoh, T.; Yamamoto, K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6010. (f) Stanislawski, P. C.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1127. (g) Shimizu, K.; Takimoto, M.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5466. (h) Stanislawski, P. C.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2143. (i) Kim, G.; Kim, J. H.; Lee, K. Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2185. (j) Yasui, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2004**, 619. (k) Fukumoto, H.; Esumi, T.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8047. (l) Shimizu, K.; Takimoto, M.; Mori, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2323. (m) D. Kalaitzakis, T. Montagnon, E. Antonatou, G. Vassilikogiannakis, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3714. (n) Isobe, K.; Mohri, K.;

- Takeda, N.; Suzuki, K.; Hosoi, S.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 197. (o) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Katagiri, N.; Kaneko, C.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2087. (p) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Sano, T.; Suzuki, H.; Toda, J. *Heterocycles*, **1993**, *36*, 655. (q) Isobe, K.; Mohri, K.; Suzuki, K.; Haruna, M.; Ito, K.; Hosoi, S.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *32*, 1195. (r) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Nakai, A.; Sakai, Y.; Abe, T.; Ishi, Y.; Kiuchi, F.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1365. (s) Sano, T.; Toda, J.; Kashiwaba, N.; Ohshima, T.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 479. (t) Ito, K.; Suzuki, F.; Haruna, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 733.
- (6) (a) Ogawa, S.; Iida, N.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7090. (b) Juma, B.; Adeel, M.; Villinger, A.; Reinke, H.; Spannenberg, A.; Fischer, C.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1073. (c) Tietze, L. F.; Tolle, N.; Kratzert, D.; Stalke, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5230. (d) Zhang, F.; Simpkins, N. S.; Blake, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1963. (e) Padwa, A.; Wang, Q. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7391. (f) Wang, Q.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 601. (g) Gao, S.; Tu, Y. Q.; Hu, X.; Wang, S.; Hua, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fan, X.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2373. (h) El Bialy, S. A. A.; Braun, H.; Tietze, L. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5391. (i) Padwa, A.; Lee, H. I.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8209. (j) Lee, H. I.; Cassidy, M. P.; Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5067. (k) Chikaoka, S.; Toyao, A.; Ogasawara, M.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 312. (l) Padwa, A.; Hennig, R.; Kappe, C. O.; Reger, T. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1144. (m) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Katagiri, N.; Kaneko, C.; Sano, T. *Heterocycles* **1992**, *33*, 497. (n) Rigby, J. H.; Qabar, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8975. (o) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Nakai, A.; Ohshima, T.; Sakai, Y.; Kiuchi, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1216. (p) Sano, T.; Toda, J.;

- Heterocycles* **1982**, *18*, 229. (q) Mondon, A.; Nestler, H. J. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1329. (r) Haruna, M.; Ito, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 345. (s) Mondon, A.; Nestler, H. J. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 651.
- (7) (a) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651. (b) Traoré, M.; Ahmed-Ali, S.; Peuchmaur, M.; Wong, Y. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5863. (c) Andrez, J. A.; Giroux, M. A.; Lucien, J.; Canesi, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4368. (d) Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5884. (e) Pouységu, L.; Sylla, T.; Garnier, T.; Rojas, L. B.; Charris, J.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5908. (f) Guérard, K. C.; Sabot, C.; Beaulieu, M. A.; Giroux, M. A.; Canesi, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5893. (g) Jen, T.; Mendelsohn, B. A.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 728. (h) Beaulieu, M. A.; Sabot, C.; Achache, N.; Guérard, K. C.; Canesi, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11224. (i) Beaulieu, M. A.; Guérard, K. C.; Maertens, G.; Sabot, C.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9460. (j) Guérard, K. C.; Guerinot, A.; Bouchard-Aubin, C.; Ménard, M. A.; Lepage, M.; Beaulieu, M. A.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2121. (k) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235. (l) Traoré, M.; Ahmed-Ali, S.; Peuchmaur, M.; Wong, Y. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1409. (m) Pouységu, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211. (n) Jacquemot, G.; Menard, M. A.; L'Homme, C.; Canesi, S. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1287. (o) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7065. (p) Desjardins, S.; Andrez, J. A.; Canesi, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3406. (q) Jacquemot, G.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7588. (r) Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Luedtke, M. W.; Zhu, C.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11399. (s) Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Todor, A. D.; Kastern, B. J.;

- Koski, S. R.; Maskarev, A. V.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4010. (t) Beaulieu, M. A.; Ottenwaelder, X.; Canesi, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7581.
- (8) (a) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927. (b) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684. (c) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787. (d) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073. (e) Dohi, T.; Itob, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797. (f) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775.
- (9) Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- (10) Huang, P. Q.; Zheng, X.; Deng, X. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039.
- (¹¹) Giroux, M. A.; Guérard, K. C.; Beaulieu, M. A.; Sabot, C.; Canesi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3871.
- (12) (a) Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5457. (b) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106. (c) Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576. (d) Wipf, P.; Mareska, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4723. (e) Methot, J. L.; Wipf, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4213.
- (13) Maertens, G.; Menard, M. A.; Canesi, S. *Synthesis* **2014**, 1573 and articles cited therein.
- (14) Structures of compounds **14** and **15** have been assigned by NMR NOE. In addition, these compounds have been treated in presence of KHMDS and subsequently O-methylated (Ag₂O, CH₃I) to produce the known natural product erysotramidine **2** which was obtained from diastereoisomer **15**.

- (15) (a) Sano, T.; Toda, J.; Kashiwaba, N.; Ohshima, T.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 479. (b) Sano, T.; Toda, J.; Maehara, N.; Tsuda, Y. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 94.

ANNEXE C

"SYNTHESIS OF THE ERYTHRINA ALKALOID ERYOTRAMIDINE" *SUPPORTING
INFORMATION*

Journal of Organic Chemistry, **2014**, 79, pages 8481-8485

DOI: 10.1021/jo501583c

Date de publication (Web): 20 Aout 2014

Titre: Synthesis of the Erythrina Alkaloid Eryotramidine

Auteurs: Chloé L'Homme, Marc-André Ménard et Sylvain Canesi*

A Synthesis of the Erythrina Alkaloid Erysotramidine

Chloé L'Homme, Marc-André Ménard and Sylvain Canesi*

*Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produit Naturels.
Université du Québec à Montréal, C.P.8888, Succ. Centre-Ville, Montréal. H3C 3P8,
Québec, Canada.*

Supporting Information

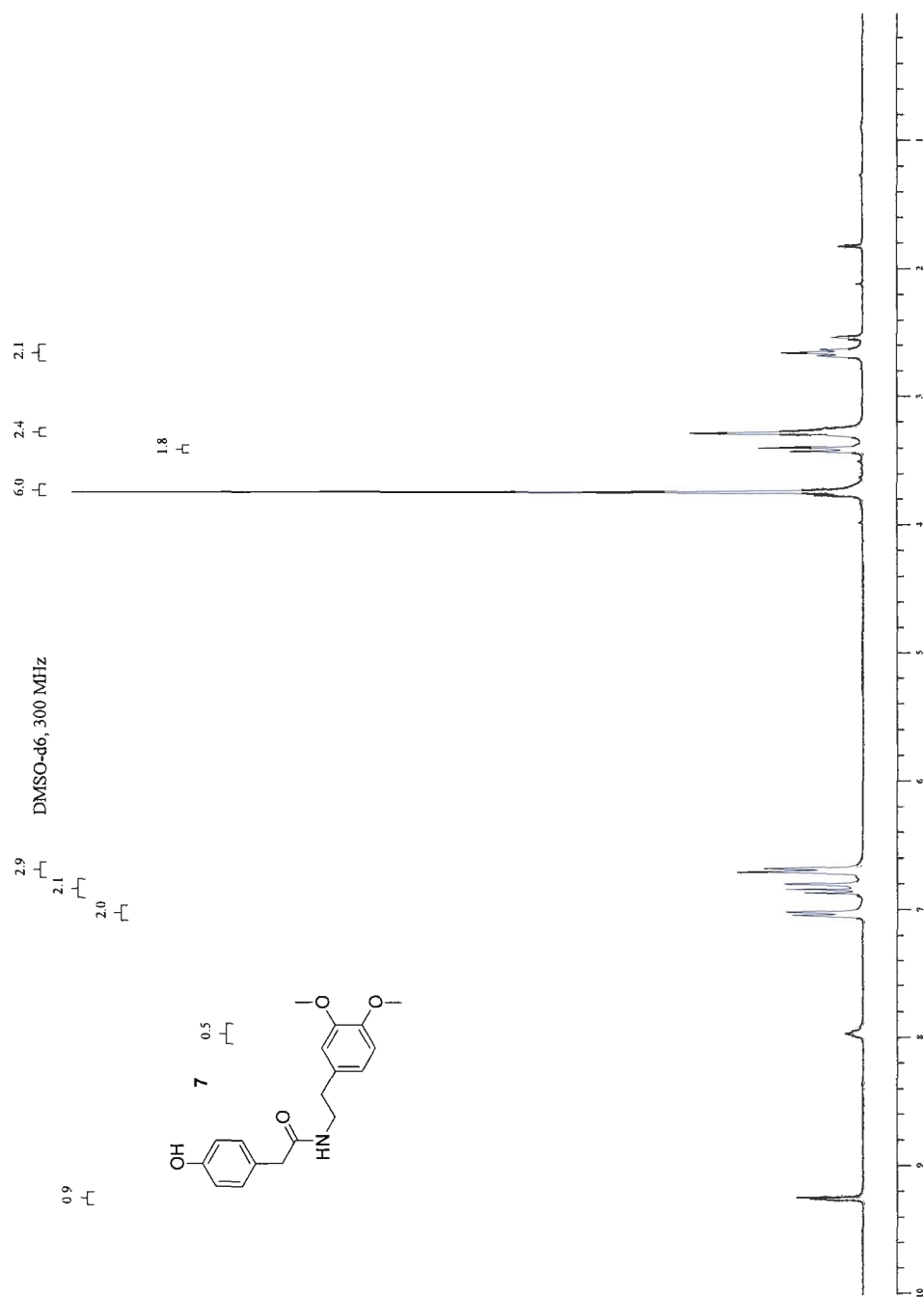
Table of Contents

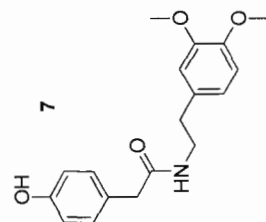
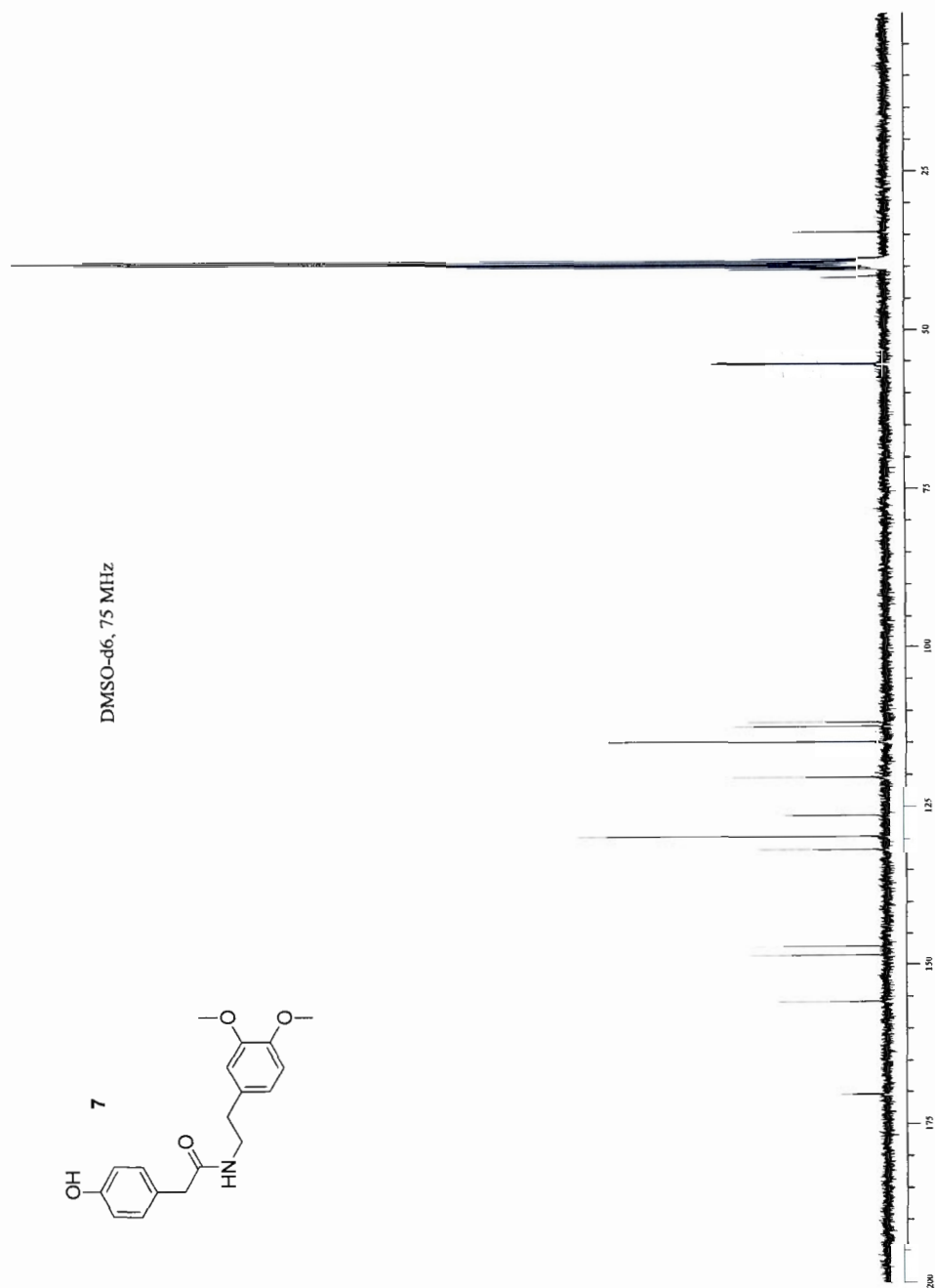
1. General information	-S1-
2. Copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra for all compounds	-S2-S23

I. General information and materials

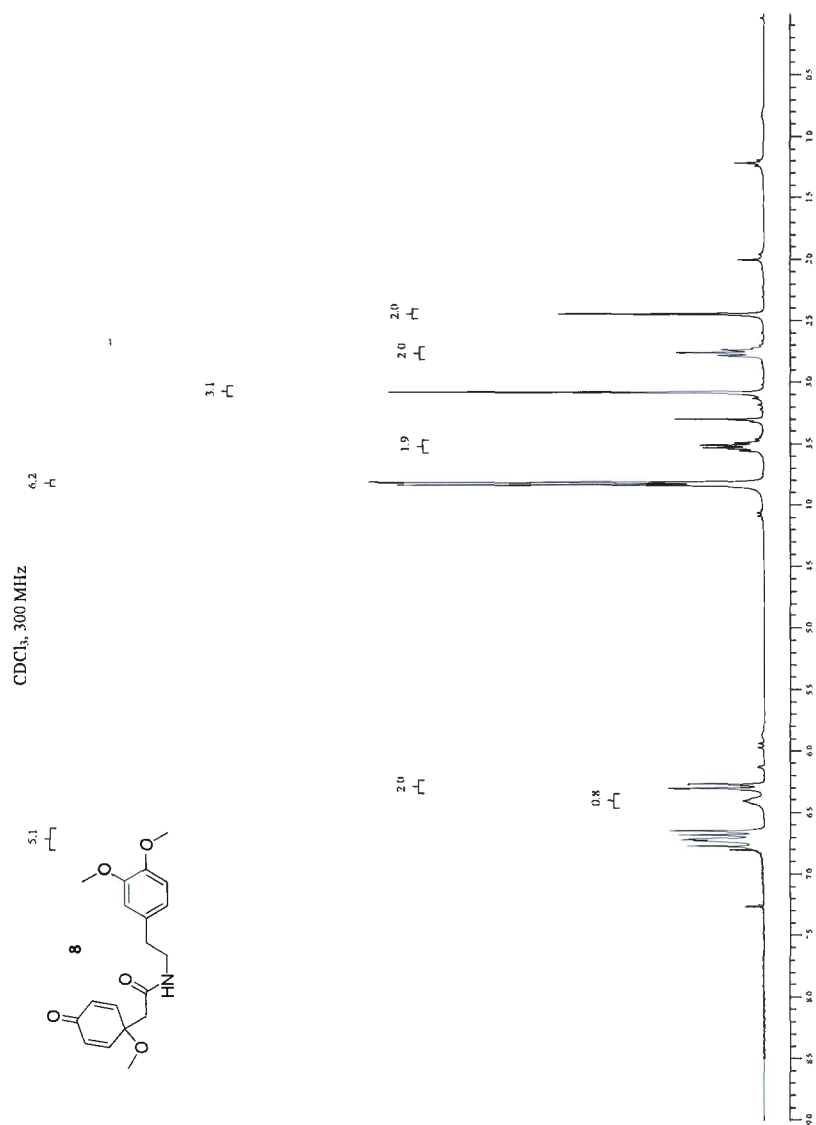
Unless otherwise indicated, ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively, in CDCl_3 solutions. Chemical shifts are reported in ppm on the δ scale. Multiplicities are described as s (singlet), d (doublet), dd, ddd, etc. (doublet of doublets, doublet of doublets of doublets, etc.), t (triplet), q (quartet), quin (quintuplet), m (multiplet), and further qualified as app (apparent), br (broad). Coupling constants, J , are reported in Hz. IR spectra (cm^{-1}) were recorded from thin films. HRMS were measured in the electrospray (ESI) mode on a LC-MSD TOF mass analyzer.

II. Copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra

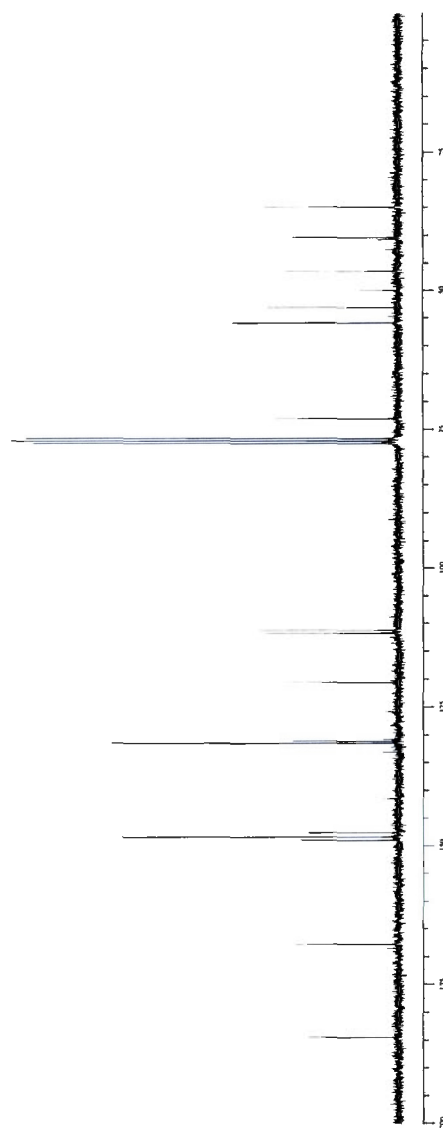
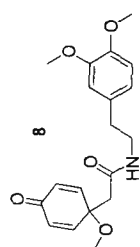


DMSO-d₆, 75 MHz

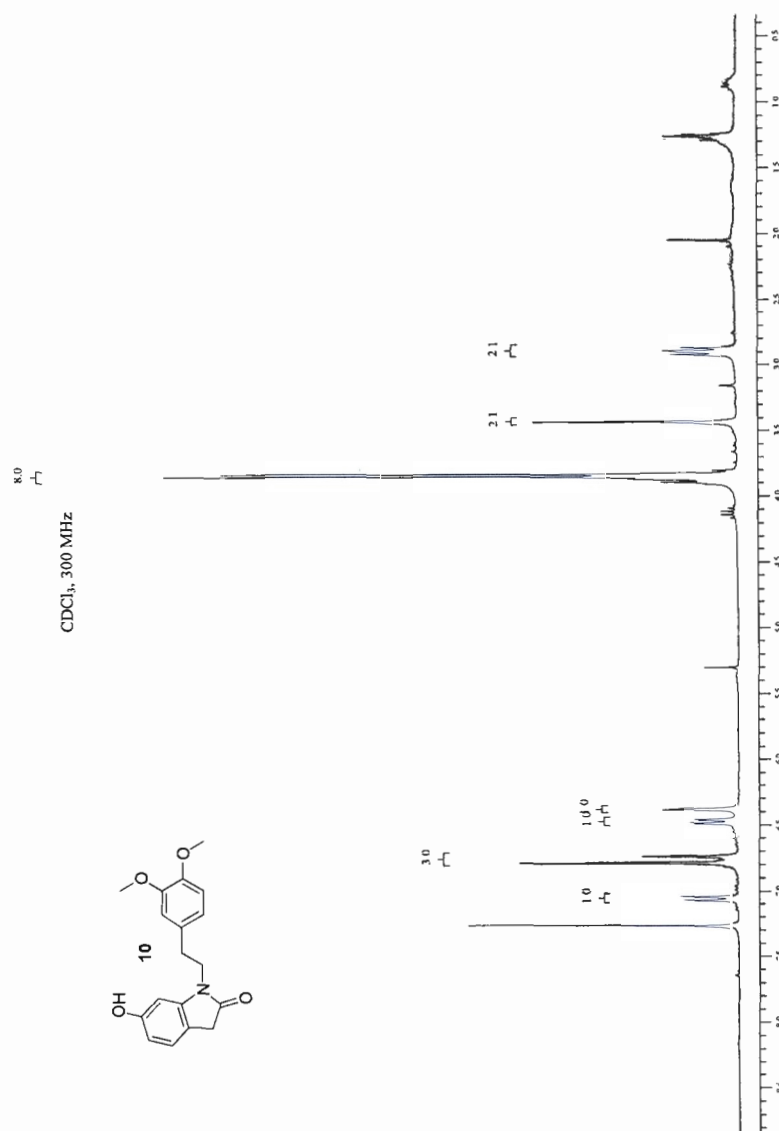
S3

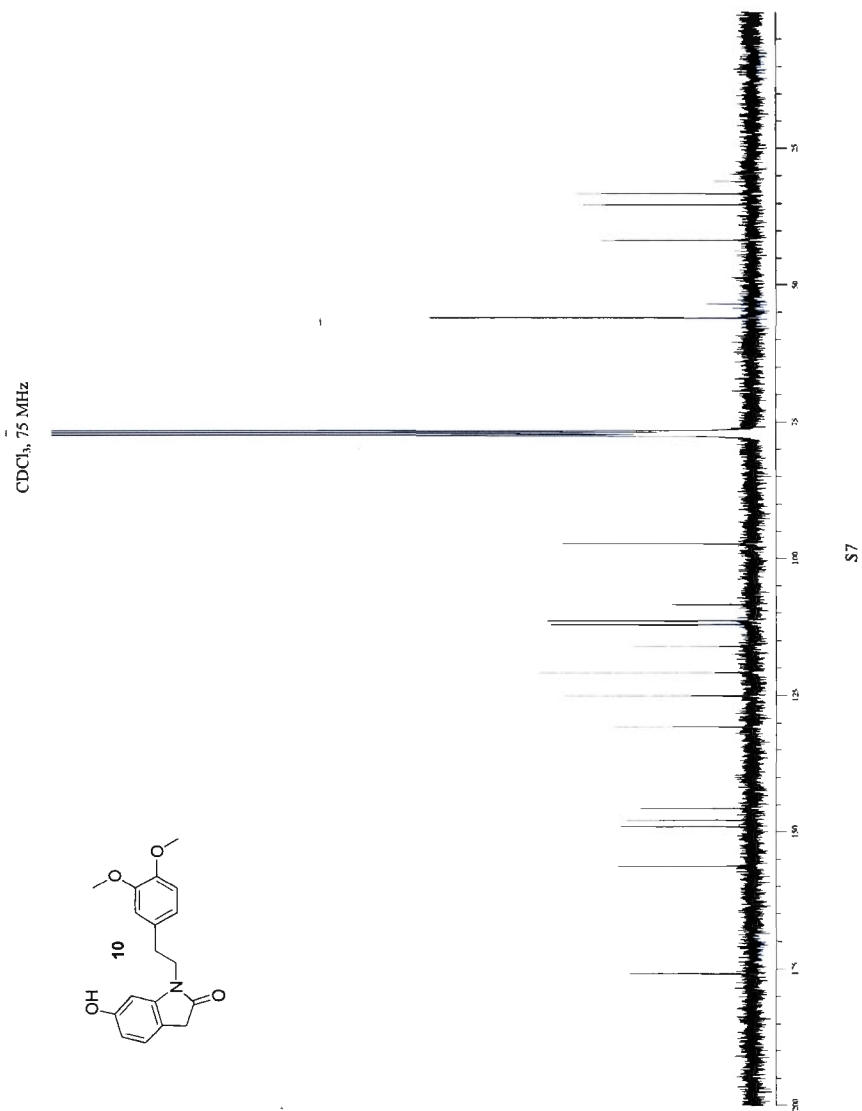


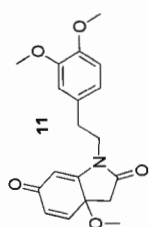
S4

CDCl_3 , 75 MHz

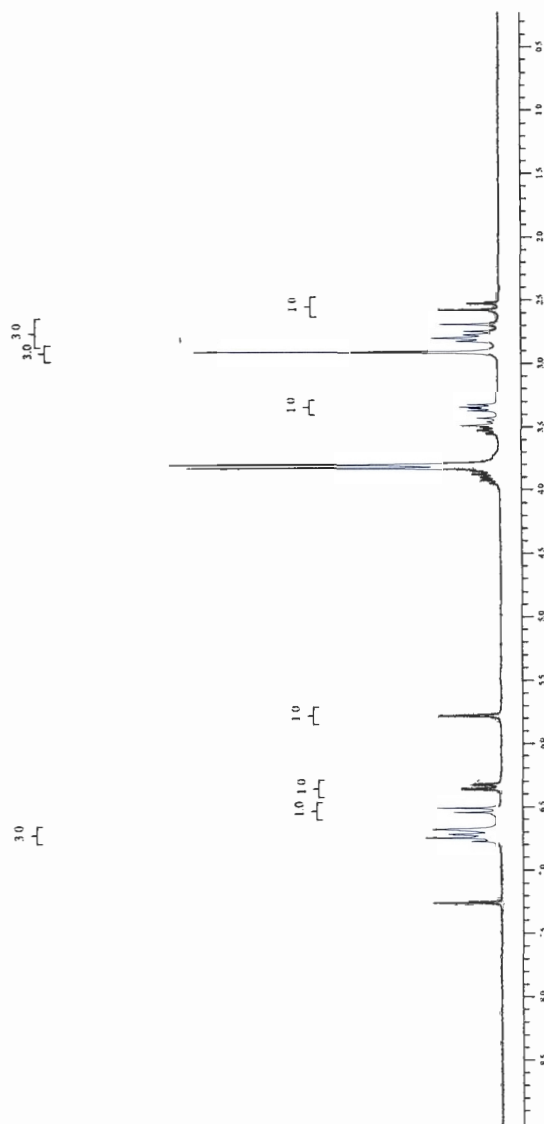
S



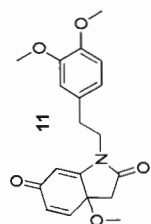
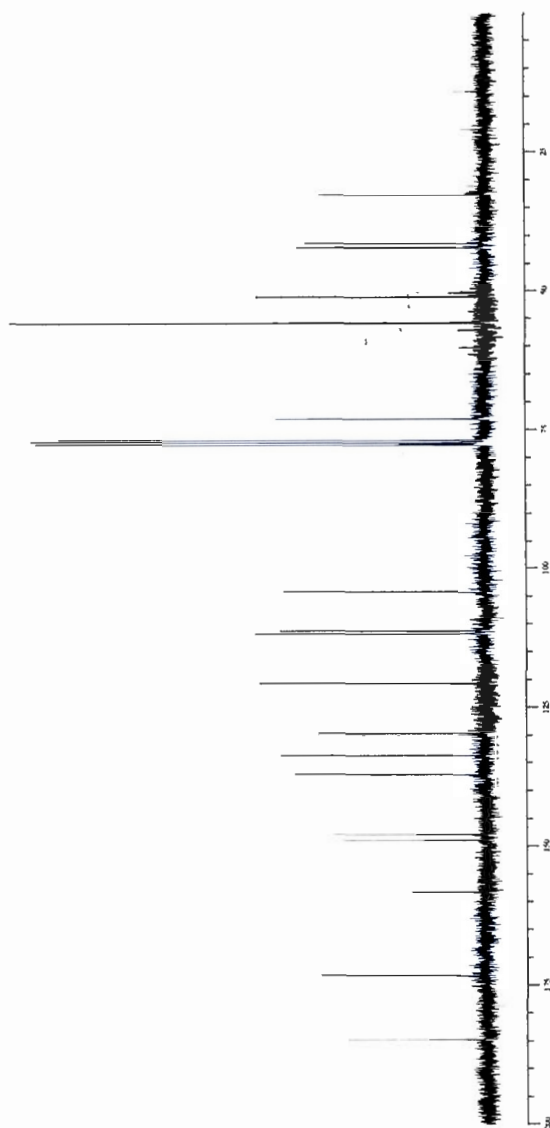


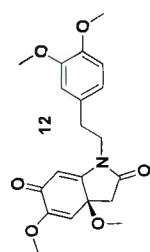


7.2
CDCl₃, 300 MHz



85

CDCl₃, 75 MHz

CDCl₃, 300 MHz.

6.2	h
6.0	h

6.2 \mathcal{H}

21	4
21	4

21

2.0

2.0

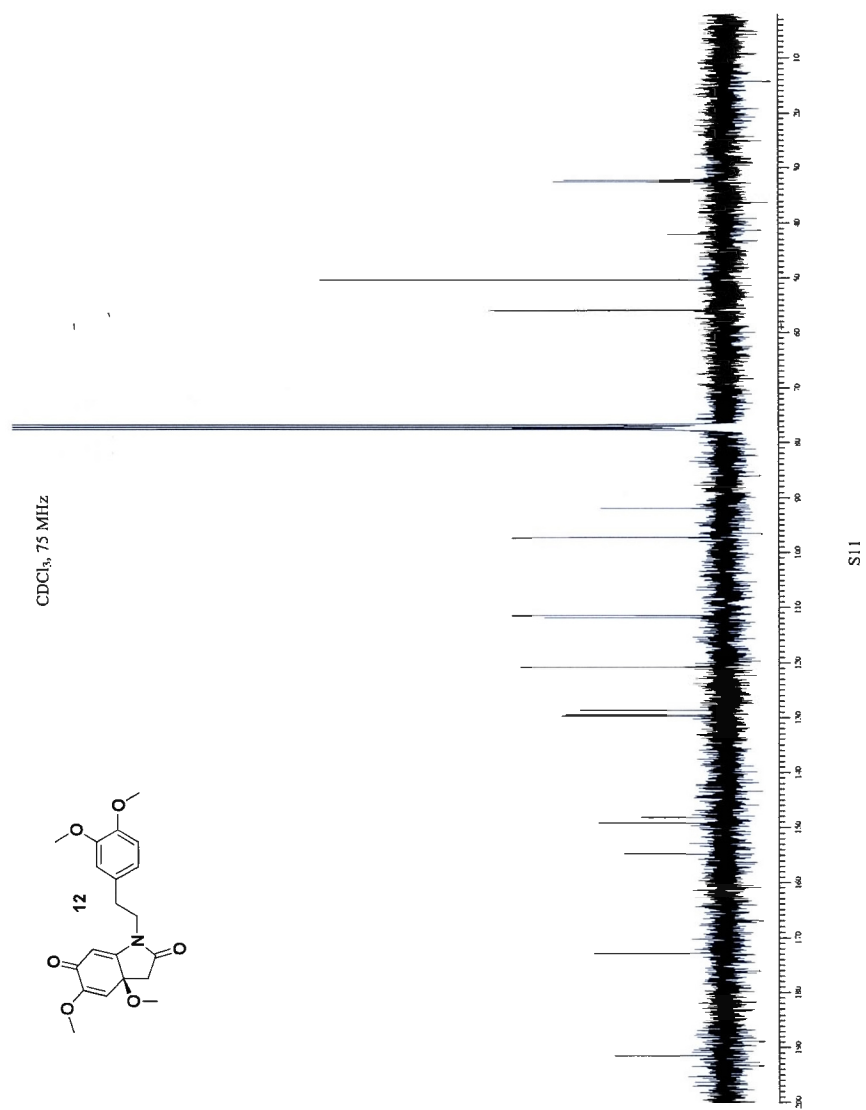
10 7

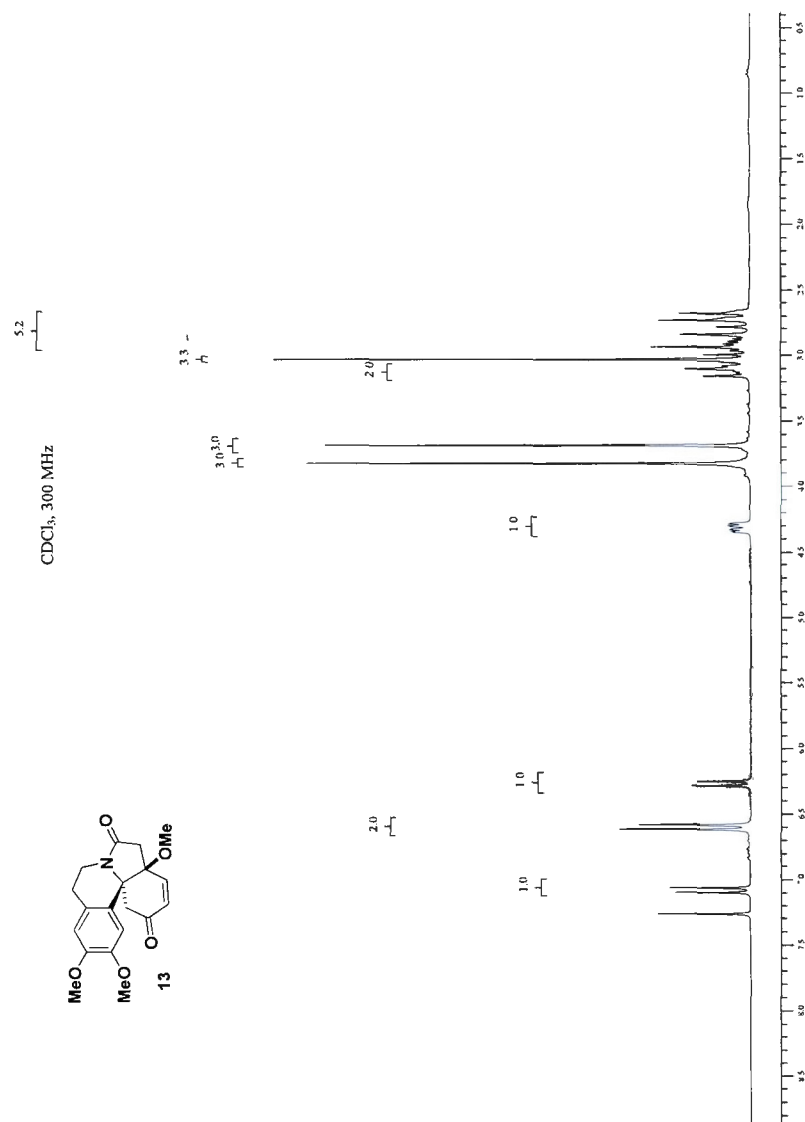
410

049

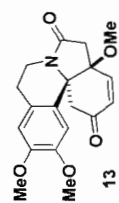
049

S10

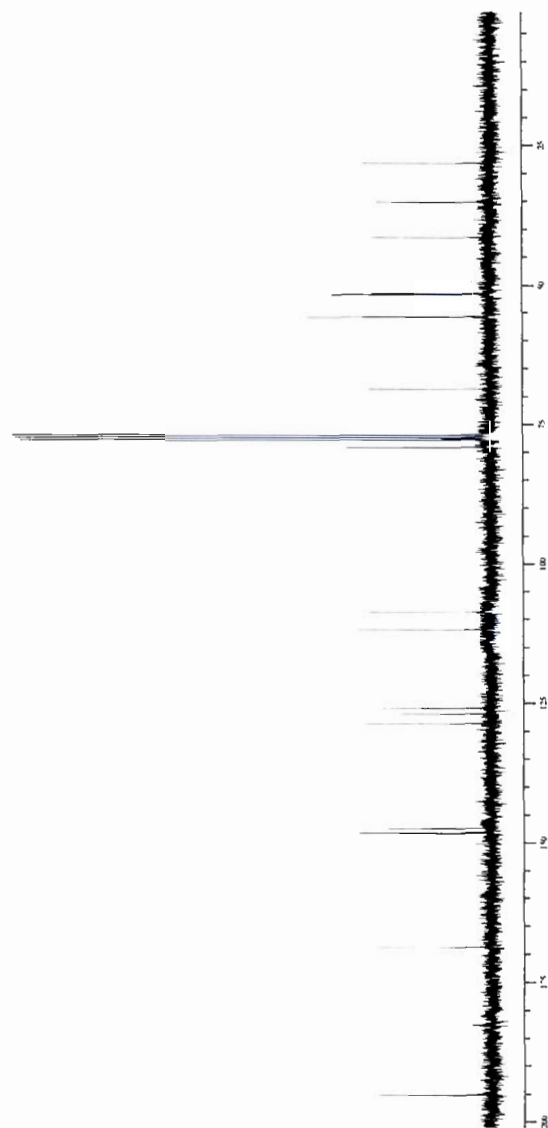




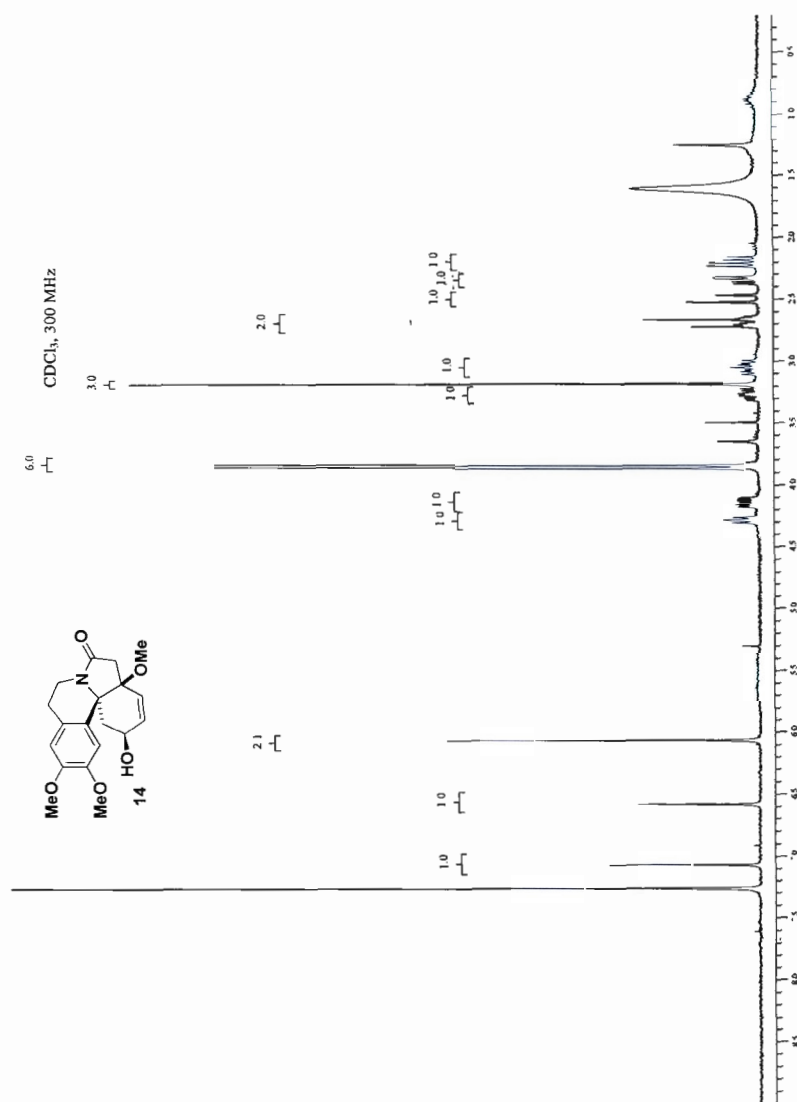
S12



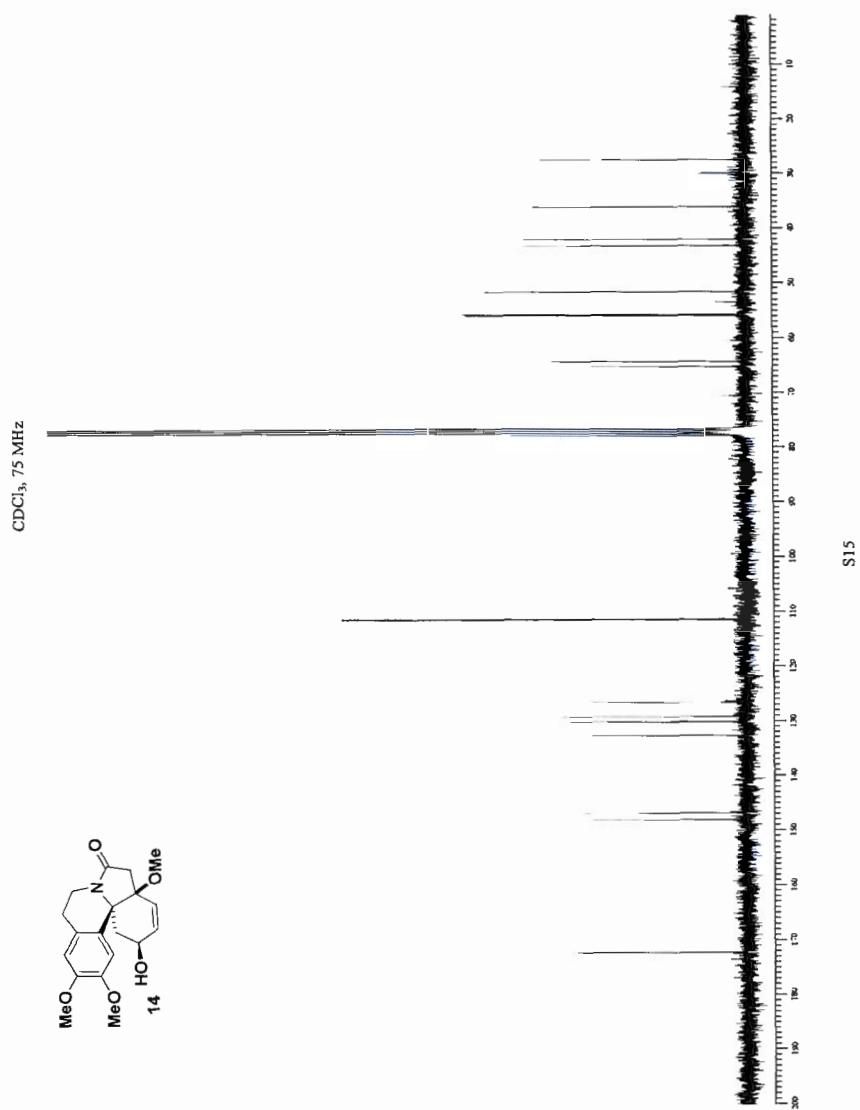
CDCl₃, 75 MHz

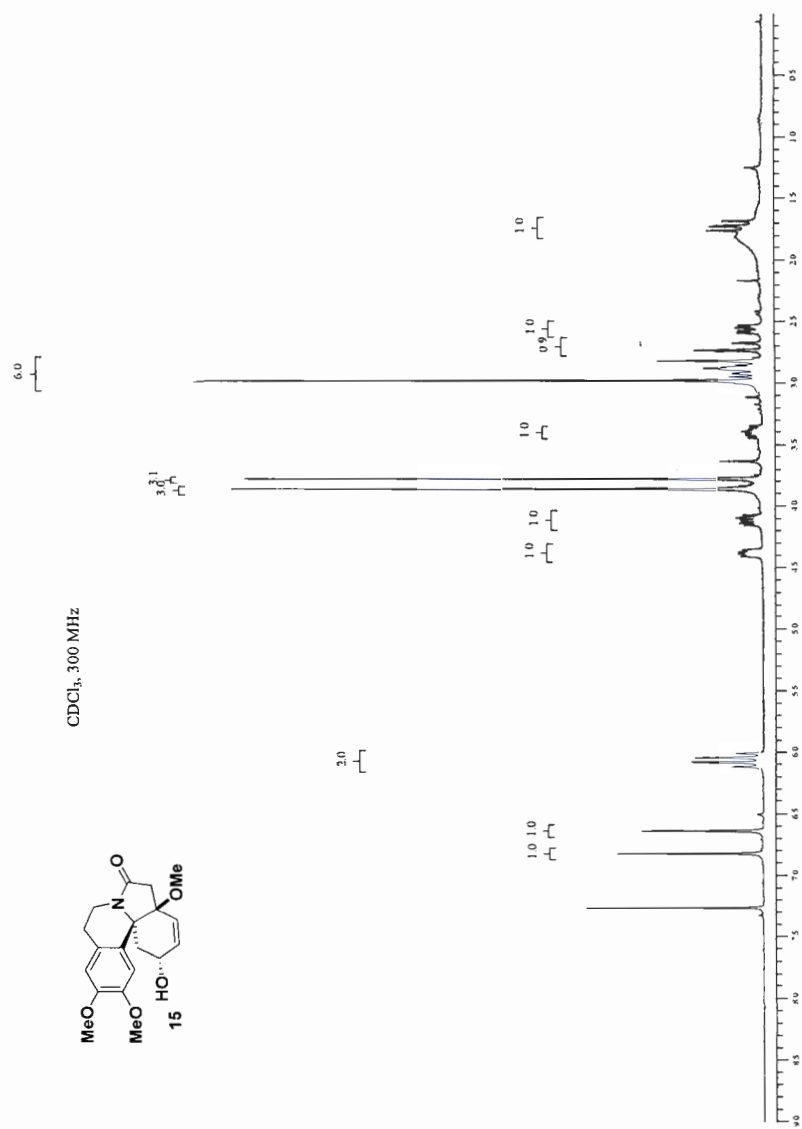


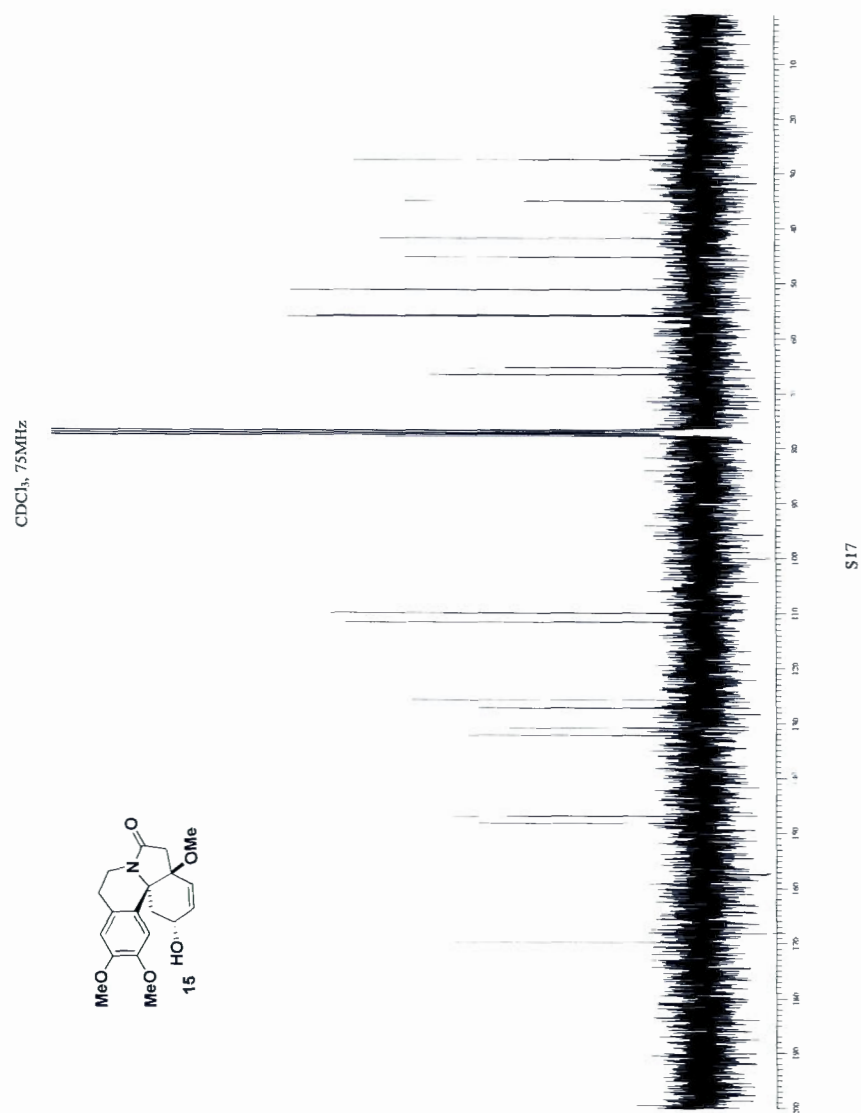
S13

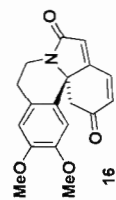


S14





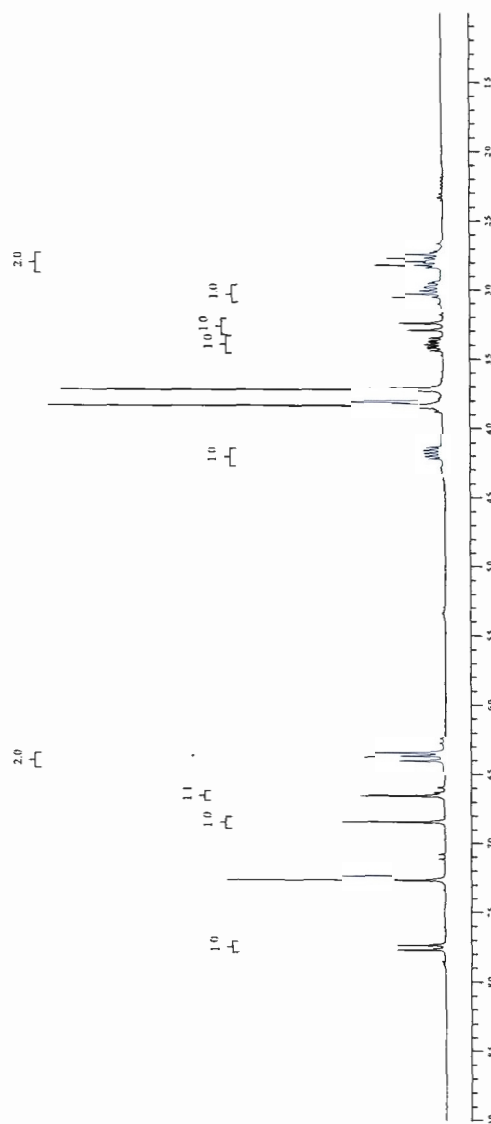




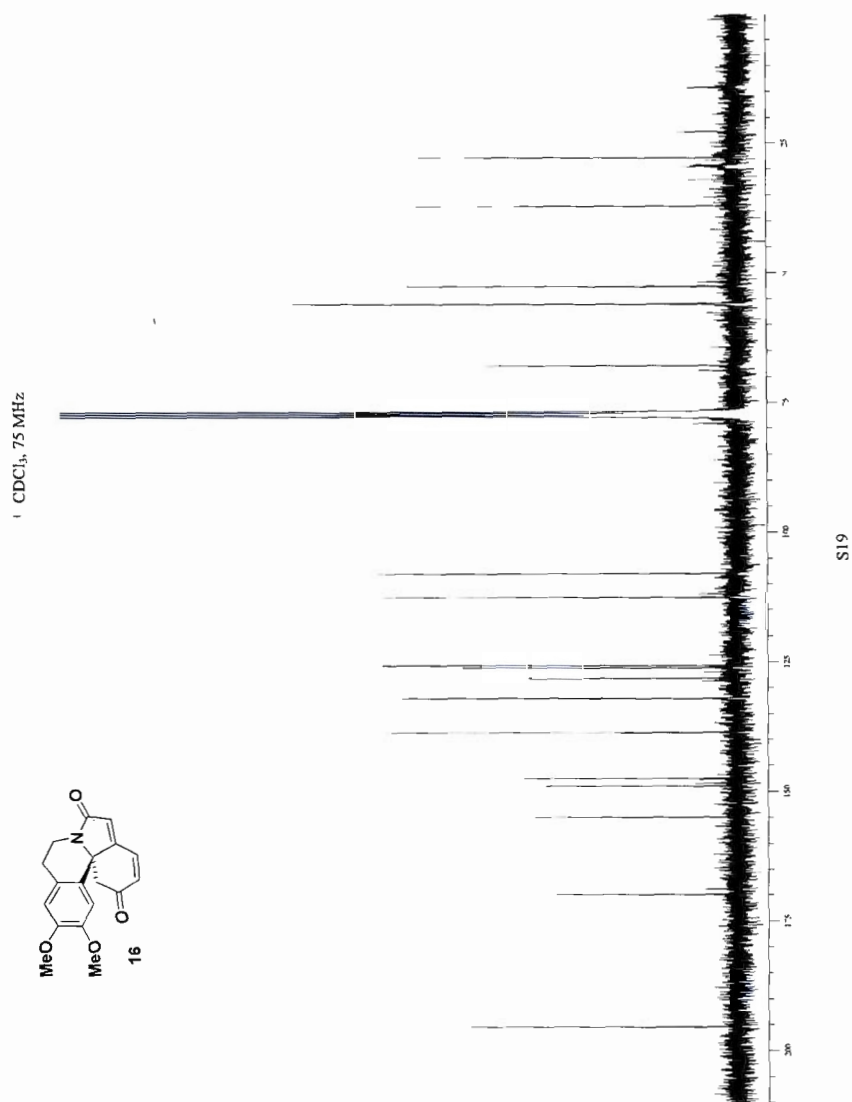
16

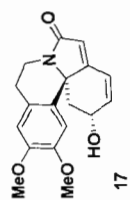
CDCl₃, 300 MHz

3.2
4 3.0

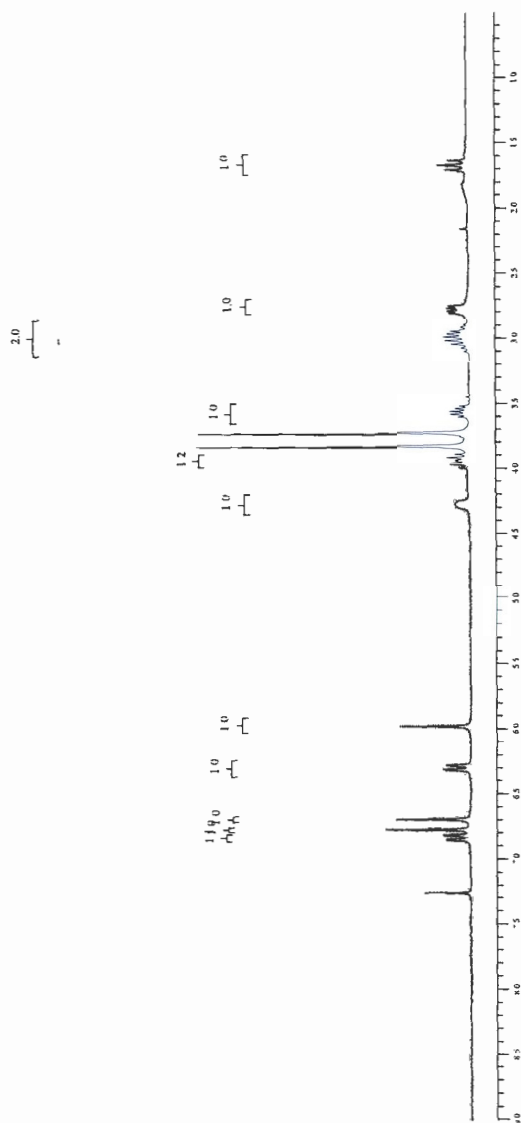


518

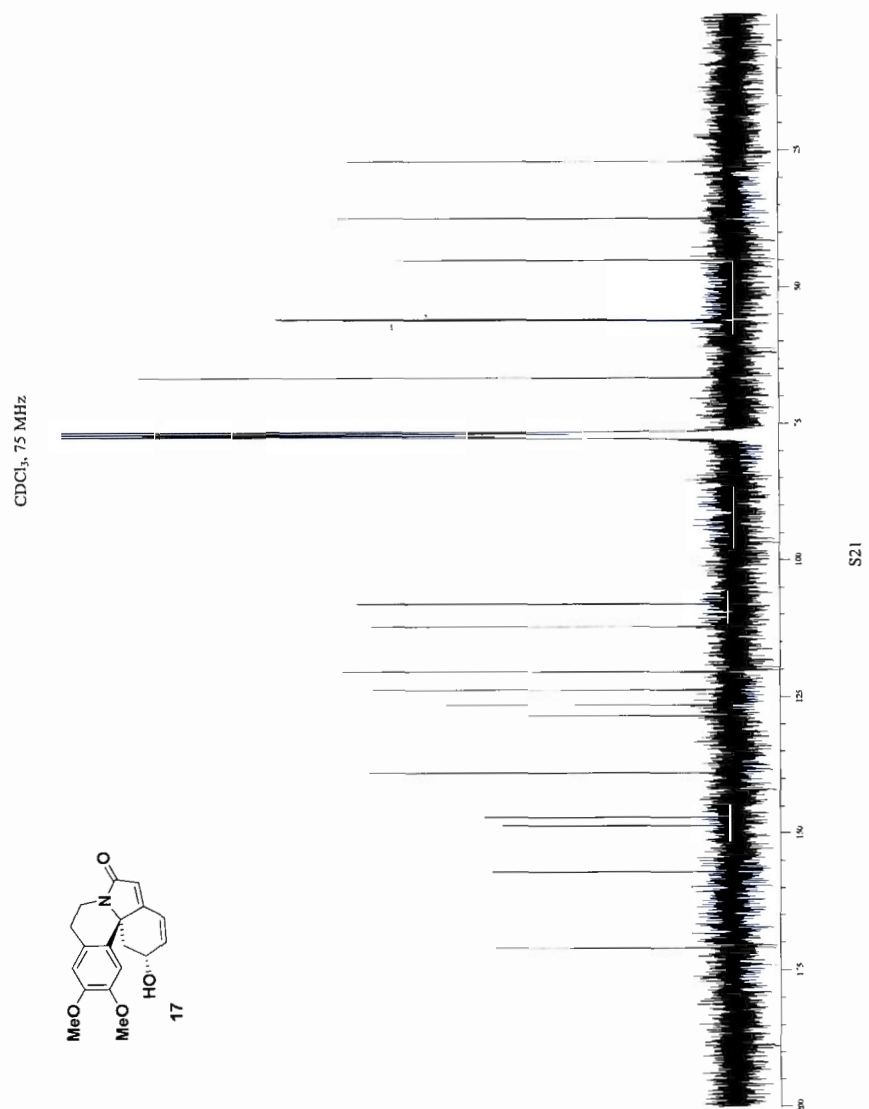


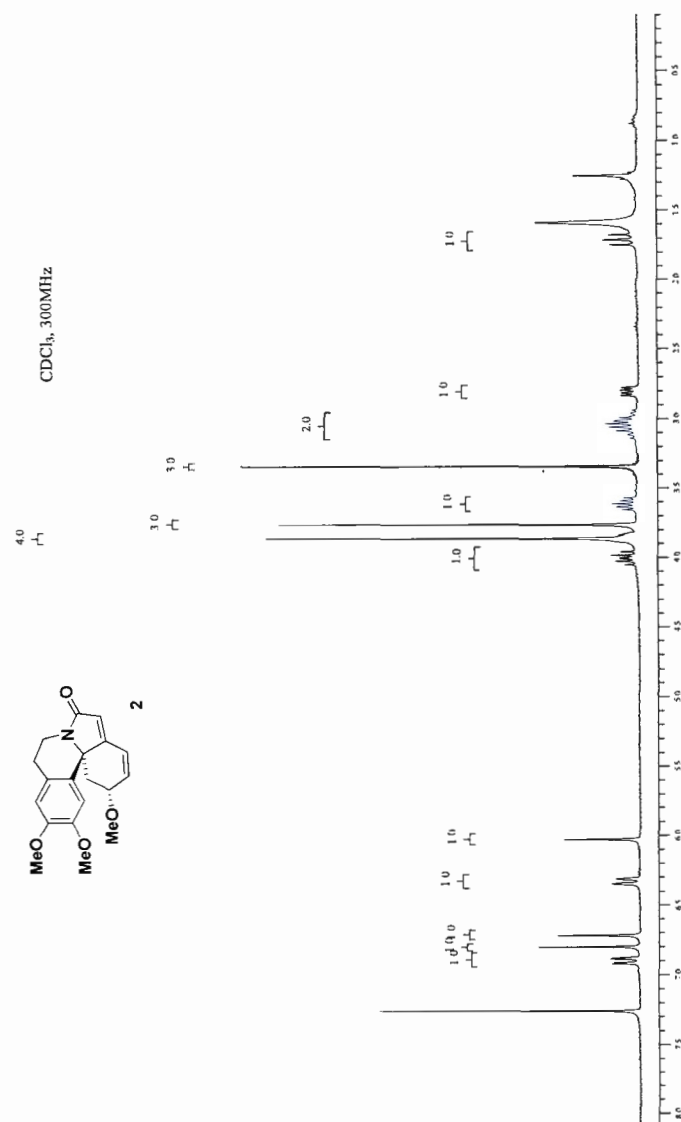


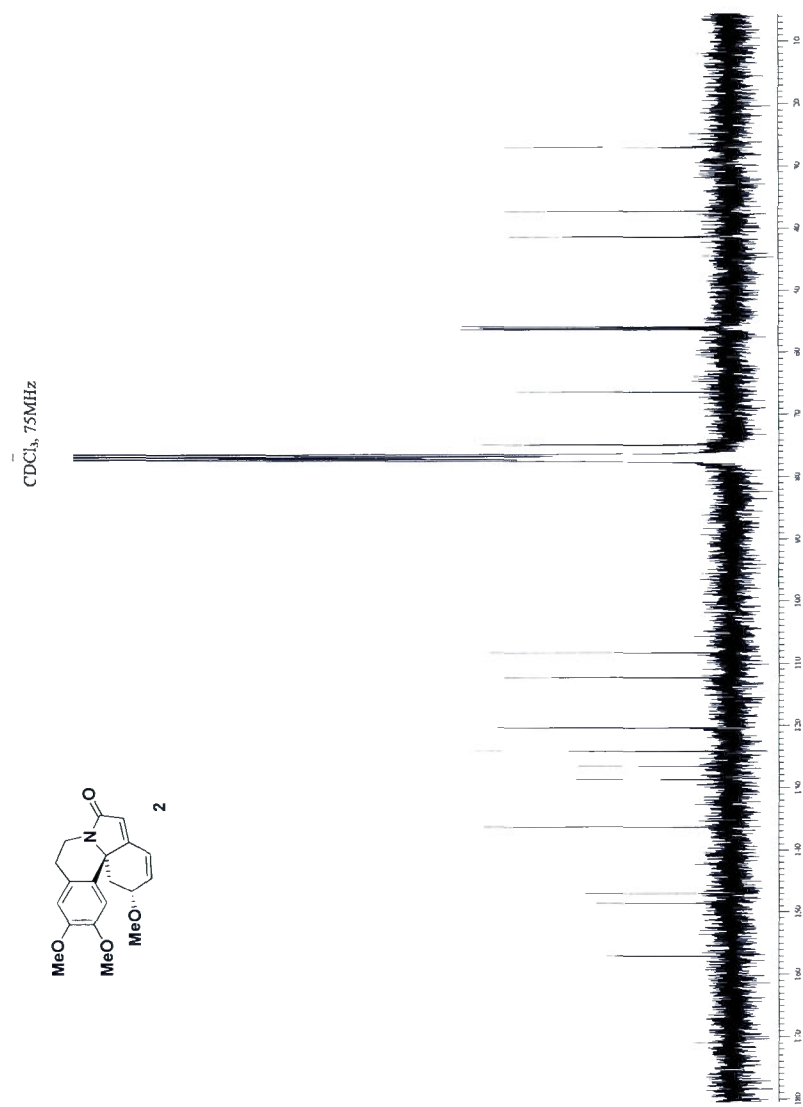
3.0 3.0

CDCl₃, 300 MHz

S20





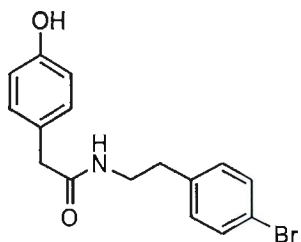


ANNEXE D

"FORMATION DE SYSTÈMES POLYCYCLIQUES TENDUS" *SUPPORTING INFORMATION*

Informations générales :

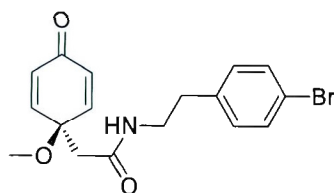
Les spectres ^1H et ^{13}C ont été respectivement effectués à 300 et 75 MHz. Les déplacements chimiques sont reportés en ppm par le symbole δ . La multiplicité des signaux est décrite par s (singulet), d (doublet), dd, ddd, etc. (doublet de doublets, doublet de doublets de doublets, etc.), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), c (complexe). Les constantes de couplage, J, sont reportées en Hz.



N-(4-bromophénéthyl)-2-(4-hydroxyphényl)acétamide 2.4:

Dans un ballon sous argon, le 4-bromophénéthylamine (2.8 eq, 10.3 mmol, 1.61 mL) est solubilisé dans du THF anhydre (0.05 M, 18.5 mL). A 0°C, DIBAL-H (2.8 eq, 10.3 mmol, 10.3 mL) est ajouté au goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 1h.

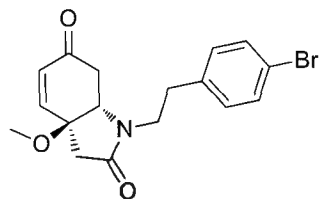
Une solution de 2-(4-hydroxyphényl)acétate de méthyle (1.0 eq, 3.69 mmol, 613.3 mg) dans du THF anhydre (0.05 M, 18.5 mL) est injectée. La réaction est lancée pour la nuit. A 0°C, ajouter une solution de HCl 1M puis filtrer sur célite. Le produit désiré **2.4** est purifié sur silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane (30 : 70) pour donner 1.197g (97%) d'un solide. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.71 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 174.81, 157.63, 139.81, 132.60, 132.01, 131.28, 127.67, 121.15, 116.51, 43.29, 41.79, 35.82.



N-(4-bromophénéthyl)-2-(1-méthoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dièn-1-yl)acétamide 2.5:

Le produit **2.4** (1.0 eq, 1.74 mmol, 583 mg) est solubilisé dans du méthanol (0.05 M, 8.7 mL). A 0°C, le DIB (1.6 eq, 2.78 mmol, 896.4 mg) solubilisé dans du méthanol (0.05 M, 8.7 mL) est ajouté au

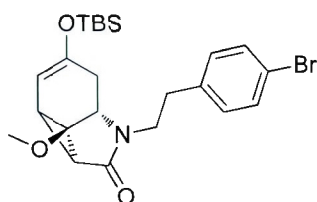
goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 5 min et quelques gouttes d'acétone sont ajoutées. La solution est filtrée sur silice au 100% AcOEt. Le produit désiré **2.5** est purifié sur silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane (60 : 40) pour donner 368.1 mg (58%) d'un solide blanc. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.55 (c, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.56, 167.94, 148.49, 137.84, 131.70, 131.63, 130.57, 120.42, 73.11, 53.17, 46.60, 40.26, 34.96.



(3a*S*,7a*S*)-1-(4-bromophénéthyl)-3a-méthoxy-3,3a,7,7a-tétrahydro-1*H*-indole-2,6-dione 2.6:

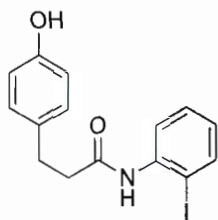
Dans un ballon sous

argon, le produit **2.5** (1.0 eq, 1.004 mmol, 365.9 mg) est solubilisé dans de l'acétonitrile distillé (0.1 M, 10.0 mL) et le carbonate de césium (1.0 eq, 1.004 mmol, 327.0 mg) est ajouté. La réaction est agitée pendant 1h et la solution est diluée avec du NH_4Cl . La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Le produit désiré **2.6** est purifié sur silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane (70 : 30) pour donner 365.9 mg (quantitatif) d'un solide marron. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 2.95 – 2.71 (m, 3H), 2.63 (dd, J = 31.3, 17.1 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 16.2, 8.2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.01, 170.77, 146.39, 137.20, 131.61, 131.14, 130.45, 120.41, 75.88, 59.08, 51.86, 42.31, 41.39, 40.25, 33.31.

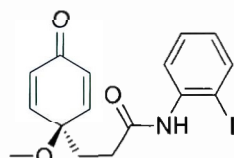


(2aR,2a1R,5aS)-1-(4-bromophényl)-4-((tert-butylidiméthylsilyl)oxy)-2a1-méthoxy-2a1,2b,5,5a-tétrahydro-1H-cyclopropa[cd]indol-2(2aH)-one **2.7:**

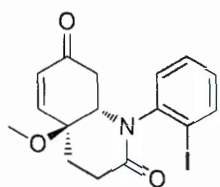
L'énone **2.6** (1.0 eq, 0.092 mmol, 33.6 mg) est solubilisée dans du DCM anhydre (0.1 M, 0.92 mL) sous atmosphère inerte. A 0°C, la triéthylamine (3.0 eq, 0.277 mmol, 0.04 mL) est ajoutée suivie du TBSOTf (2.2 eq, 0.203 mmol, 0.04 mL). La réaction est remontée à température pièce. Après 30 minutes, la solution est diluée avec du NH_4Cl et extraire la phase aqueuse au DCM. Les phases organiques sont combinées et séchées avec du Na_2SO_4 . Le produit désiré **2.7** est purifié sur une colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane (20 : 80) pour donner 27.8 mg (63%) d'une huile incolore. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.73 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 3.79 (c, 1H), 3.72 (dd, J = 14.7, 6.9 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.94 (qd, J = 14.6, 6.5 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 14.6, 7.0 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 16.9, 2.8 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.99, 151.39, 137.78, 131.60, 130.35, 120.28, 96.22, 67.43, 56.77, 54.86, 40.94, 35.33, 33.13, 30.59, 27.03, 25.49, 17.87, -4.59, -4.64.



3-(4-hydroxyphenyl)-N-(2-iodophenyl)propanamide 2.8: Dans un ballon sous argon, la 2-iodoaniline (2.8 eq, 11.26 mmol, 2.467 g) est solubilisé dans du THF anhydre (15 mL). A 0°C, DIBAL-H (2.8 eq, 11.26 mmol, 1.0 M dans l'hexane, 11.3 mL) est ajouté au goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 1.5 h. Une solution de 3-(4-hydroxyphenyl)propanoate de méthyle (1.0 eq, 4.02 mmol, 725.0 mg) dans du THF anhydre (2 mL) est ensuite ajoutée. La réaction est lancée pour la nuit. A 0°C, une solution de HCl 1M est ajoutée suivie par de l'acétate d'éthyle. Le mélange est filtré sur célite et concentré à sec. Le produit désiré **2.8** est purifié sur silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane pour donner 1.294 g (88%) d'un solide blanc. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.23, 155.16, 138.90, 137.97, 131.38, 129.39, 129.18, 126.43, 122.89, 115.57, 90.75, 39.78, 30.73.

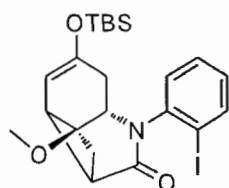


N-(2-iodophenyl)-3-(1-méthoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dièn-1-yl)propanamide 2.9: Le produit **2.8** (1.0 eq, 2.36 mmol, 867.0 mg) est solubilisé dans du méthanol (0.05 M, 12 mL). A 0°C, une solution de diacétoxyiodobenzène « DIB » (1.2 eq, 2.83 mmol, 912.0 mg) dans du méthanol (0.05 M, 12 mL) est ajoutée au goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 5 min et quelques gouttes d'acétone sont ajoutées. La solution est filtrée sur silice au 100% AcOEt. Le produit désiré **2.9** est purifié sur silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane pour donner 511.3 mg (54%) d'une huile jaune. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 185.01, 169.97, 150.29, 138.82, 137.98, 131.85, 129.12, 126.33, 122.82, 90.82, 74.91, 53.21, 34.17, 31.52.



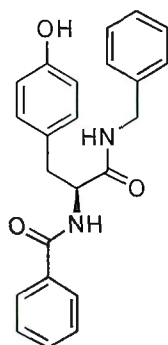
(4aS,8aS)-1-(2-iodophenyl)-4a-méthoxy-4,4a,8,8a-tétrahydroquinoline-2,7(1H,3H)-dione 2.10: Dans un ballon sous argon, la diénone **2.9** (1.0 eq, 0.253 mmol, 100.5 mg) est solubilisée dans de l'acétonitrile distillée (0.1 M, 2.5 mL) et du Cs₂CO₃ (1.0 eq, 0.253 mmol, 82.4 mg) est ajouté. La réaction est agitée pendant 1h et

la solution est diluée avec du NH₄Cl. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturé et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Le produit désiré **2.10** est purifié sur silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane (70 :30) pour donner 94.6 mg (94%) d'une huile incolore. ¹H NMR mélange complexe d'atropoisomères. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.68, 195.47, 168.96, 168.34, 151.22, 150.93, 144.00, 141.64, 140.87, 140.10, 131.90, 131.13, 130.17, 130.07, 129.48, 129.23, 128.36, 101.53, 98.47, 73.69, 73.06, 61.73, 58.23, 51.89, 50.82, 42.50, 42.21, 28.00, 27.79, 27.72, 26.44.



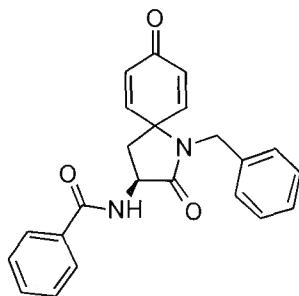
(1S,6S)-4-((tert-butyldiméthylsilyl)oxy)-7-(2-iodophenyl)-1-méthoxy-7-azatricyclo[4.4.0.0]dec-3-èn-8-one 2.11: L'énone **2.10** (1.0 eq, 0.0715 mmol, 28.4 mg) est solubilisée dans du DCM anhydre (0.1 M, 0.7 mL). A 0°C, la triéthylamine (3.0 eq, 0.214 mmol, 0.03 mL) est ajoutée suivie du TBSOTf (2.2 eq, 0.157 mmol, 0.03 mL). La

réaction est remontée à température pièce. Après 1h, la solution est diluée avec du NH₄Cl et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées avec du Na₂SO₄ et évaporées à sec. Le produit désiré **2.11** est purifié sur une colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane (30:70) pour donner 23.6 mg (65%) d'une huile. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 4.9, 2.1 Hz, 1H), 4.14 (c, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 17.2, 2.4 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.80, 151.78, 140.24, 139.98, 132.73, 129.99, 129.19, 99.20, 98.86, 74.14, 56.84, 51.13, 42.32, 38.64, 29.42, 29.15, 25.62, 18.06, -4.27, -4.50.



(S)-N-(1-(benzylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)benzamide 2.12: Dans un ballon sous argon, la benzylamine (4.0 eq, 6.47 mmol, 0.71 mL) est solubilisée dans du THF anhydre (0.05 M, 8.0 mL). A 0°C le DIBAL-H (4.0 eq, 1.0 M, 6.47 mL) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min puis une solution de (S)-ethyl 2-benzamido-3-(4-hydroxyphenyl)propanoate (1.0 eq, 1.617 mmol, 506.8 mg) dans du THF anhydre (0.05 mL, 8.0 mL) est ajoutée. La réaction est remontée à température ambiante et agitée pour la nuit. A 0°C du HCl 1M

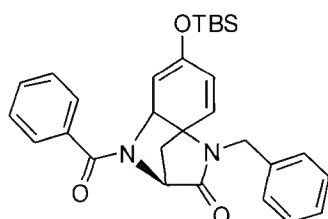
est ajouté, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, et la combinaison des phases organiques est séchée sur du Na₂SO₄. Le produit désiré **2.12** est purifié sur colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane (50 : 50) pour obtenir 404.3 mg (67%) d'un solide blanc. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.41 (dd, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 3H), 7.16 – 7.07 (m, 5H), 6.45 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 14.6, 5.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 13.5, 8.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.67, 167.31, 165.23, 150.12, 137.61, 134.36, 133.79, 133.75, 132.06, 130.59, 130.30, 129.64, 128.83, 128.80, 128.75, 127.95, 127.70, 127.23, 122.12, 55.26, 43.81, 38.31, 29.85.



(S)-N-(1-benzyl-2,8-dioxo-1-azaspiro[4.5]déca-6,9-dièn-3-yl)benzamide 2.13: Le produit **2.12** (1.0 eq, 0.27 mmol, 101.3 mg) est solubilisé dans du méthanol (0.05 M, 1.4 mL). A 0°C, une solution de diacétoxyiodobenzène « DIB » (1.6 eq, 0.432 mmol, 139.3 mg) dans du méthanol (0.05 M, 1.4 mL) est ajoutée au goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 5 min et quelques gouttes d'acétone sont ajoutées. La solution est

filtrée sur silice au 100% AcOEt. Le produit désiré **2.13** est ensuite purifié sur colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane (40 : 60) pour donner 34.7 mg (35%) d'une huile. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 5H), 7.00 (dd, *J* = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 11.2, 5.1

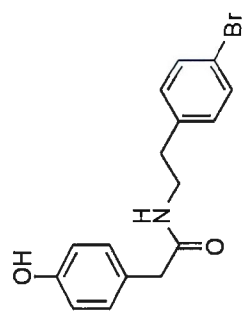
Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.56 (dd, $J = 14.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J = 13.9, 11.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 184.16, 170.94, 154.87, 146.75, 144.16, 138.05, 132.04, 131.51, 129.35, 128.68, 128.23, 127.47, 127.22, 72.49, 52.47, 43.10, 32.64.



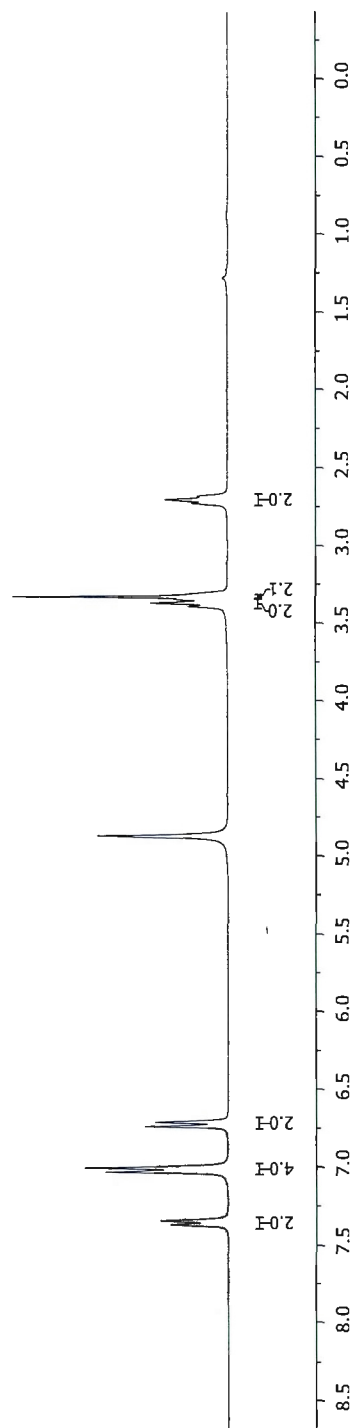
(2S)-1-benzoyl-4-benzyl-7-((tert-butyldiméthylsilyl)oxy)-4,8a-dihydro-1H-2,4a-méthanoquinoxalin-3(2H)-one

2.14: Dans un ballon sous argon, la diénone **2.13** (1.0 eq, 0.093 mmol, 34.7 mg) est solubilisée dans du DCM anhydre (0.1 M, 0.93 mL). A 0°C, la triéthylamine (3.0 eq, 0.28 mmol, 0.04 mL) est ajoutée suivie de TBSOTf (3.0 eq, 0.28 mmol, 0.06 mL). La réaction est remontée à température pièce. Après une heure de réaction, la solution est diluée avec du NH_4Cl et la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques sont combinées et séchées avec du Na_2SO_4 . Le produit désiré **2.14** est purifié sur une colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle / hexane (30 : 70) pour donner 21.7 mg (77%) d'une huile incolore. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 – 7.00 (m, 1H), 5.81 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.48 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 13.4, 2.3$ Hz, 1H), 1.75 (dd, $J = 13.4, 1.8$ Hz, 1H), 0.92 (s, 2H), 0.13 (s, 1H), 0.12 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.38, 157.53, 147.82, 136.53, 132.67, 132.63, 131.16, 128.73, 128.16, 127.65, 127.51, 127.22, 126.41, 101.99, 63.11, 53.29, 46.88, 25.66, 23.88, 18.27, 18.16, -4.36, -4.45.

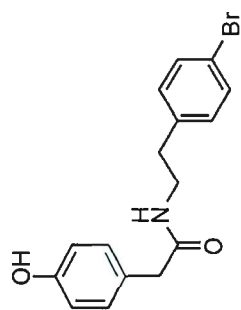
MeOD, 300 MHz



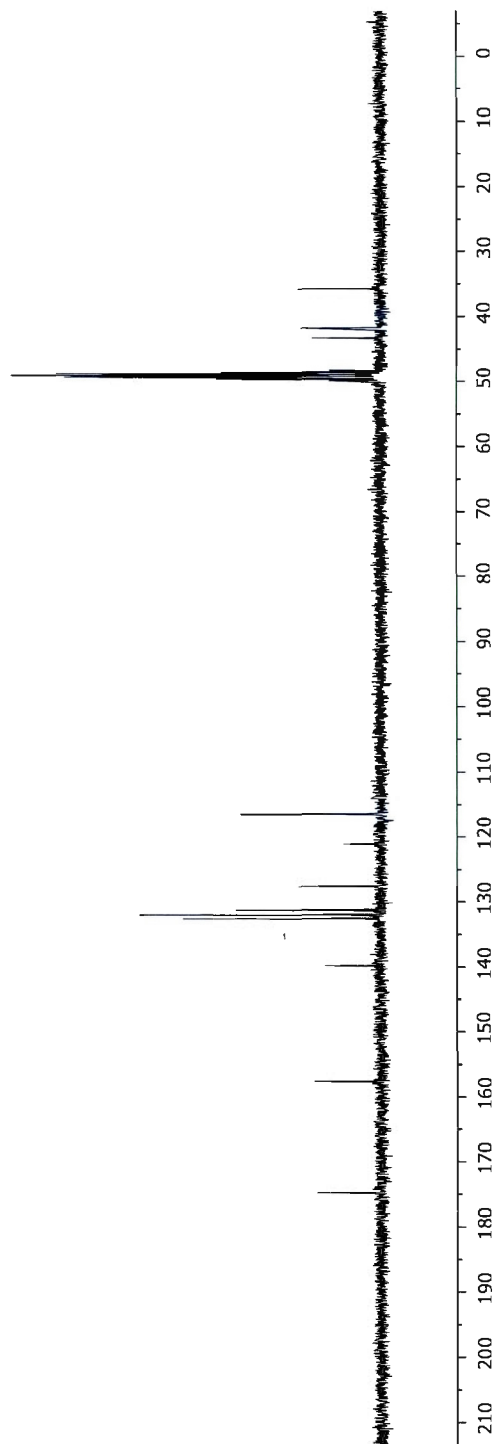
2.4

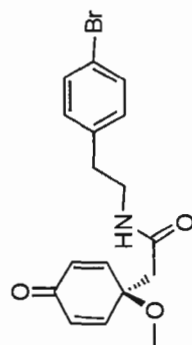


MeOD, 75 MHz

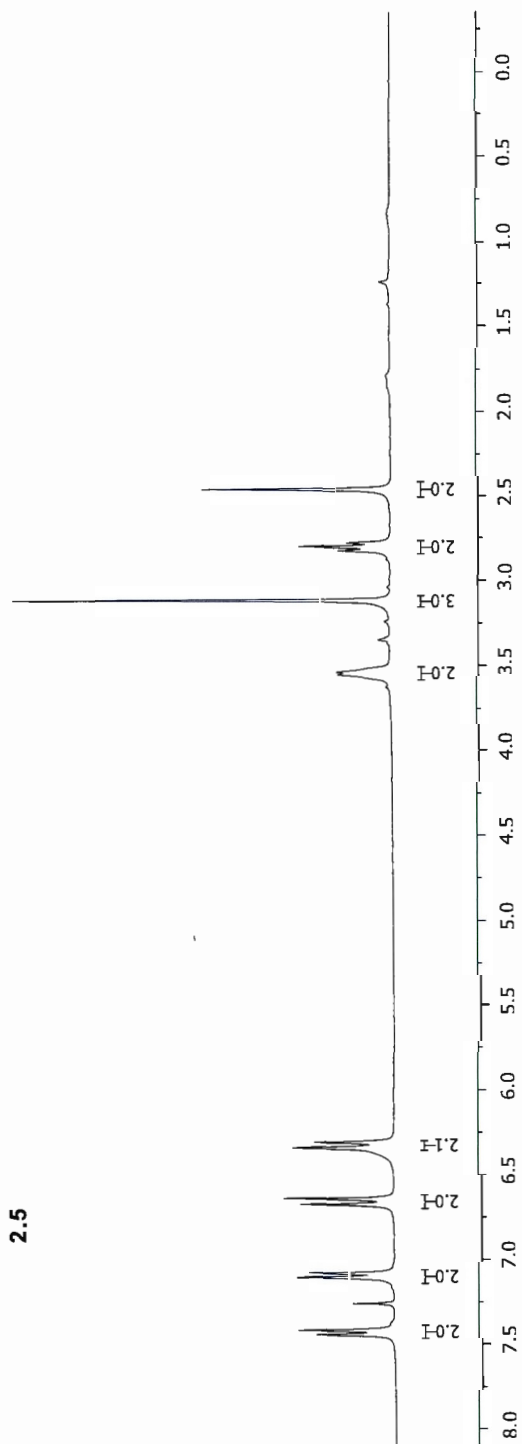


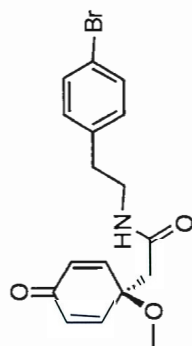
2.4



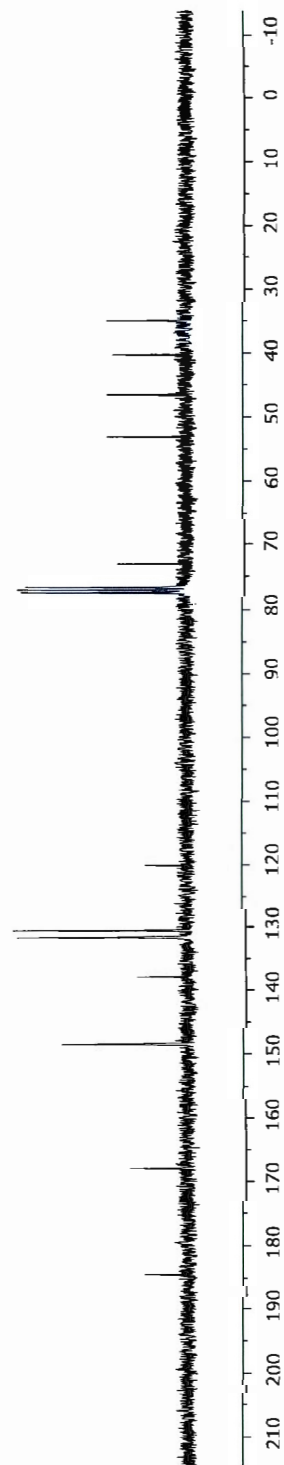
CDCl_3 , 300 MHz

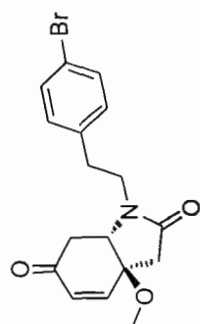
2.5



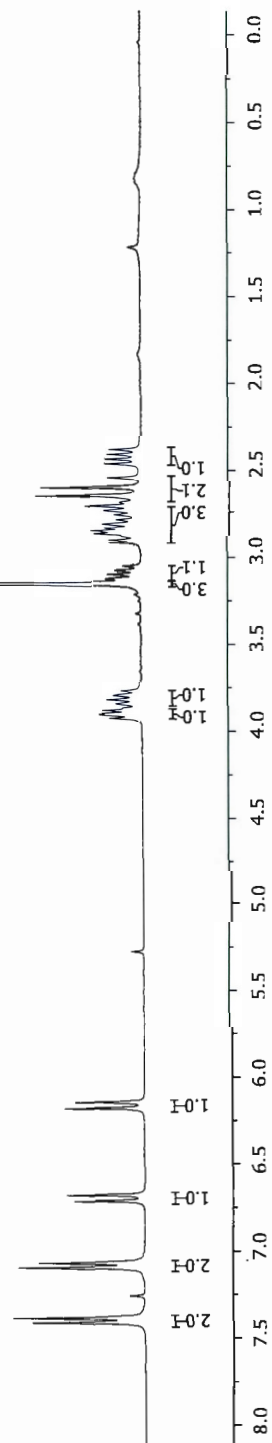
CDCl_3 , 75 MHz

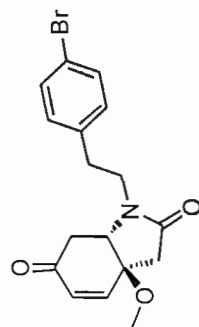
2.5



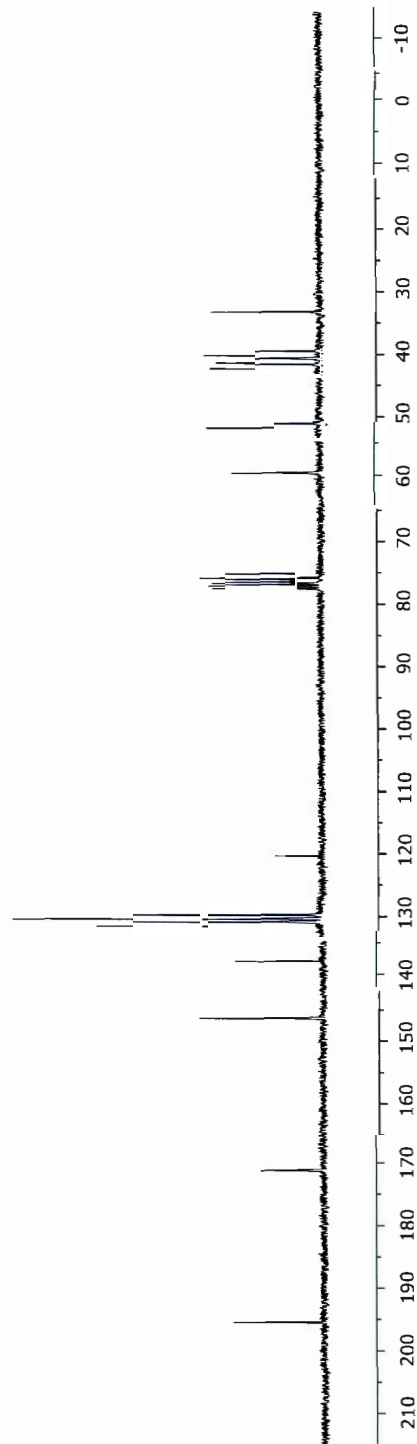
CDCl_3 , 300 MHz

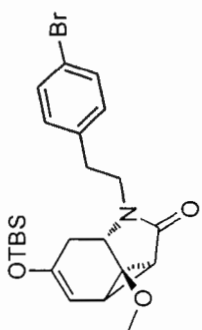
2.6



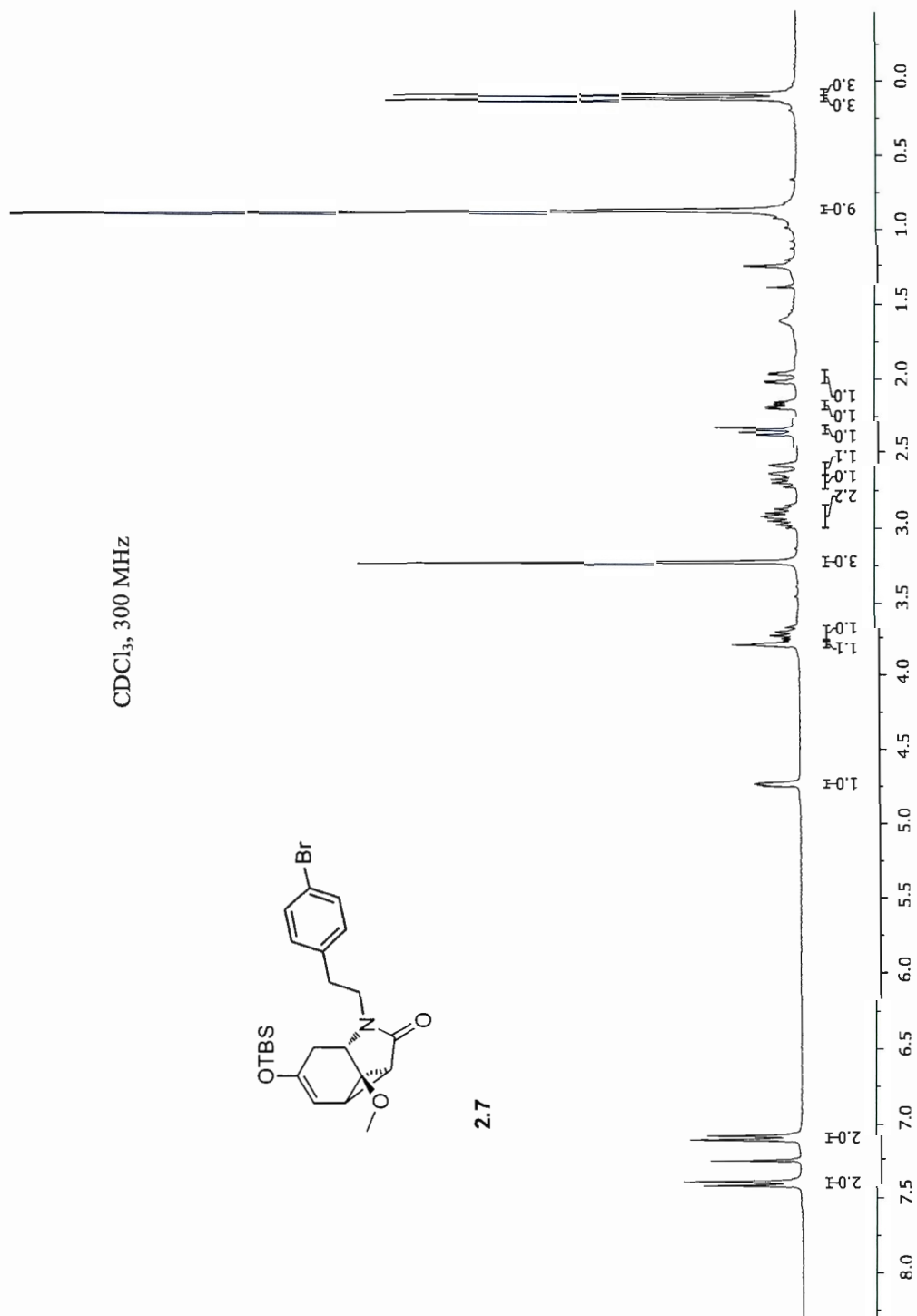
CDCl_3 , 75 MHz

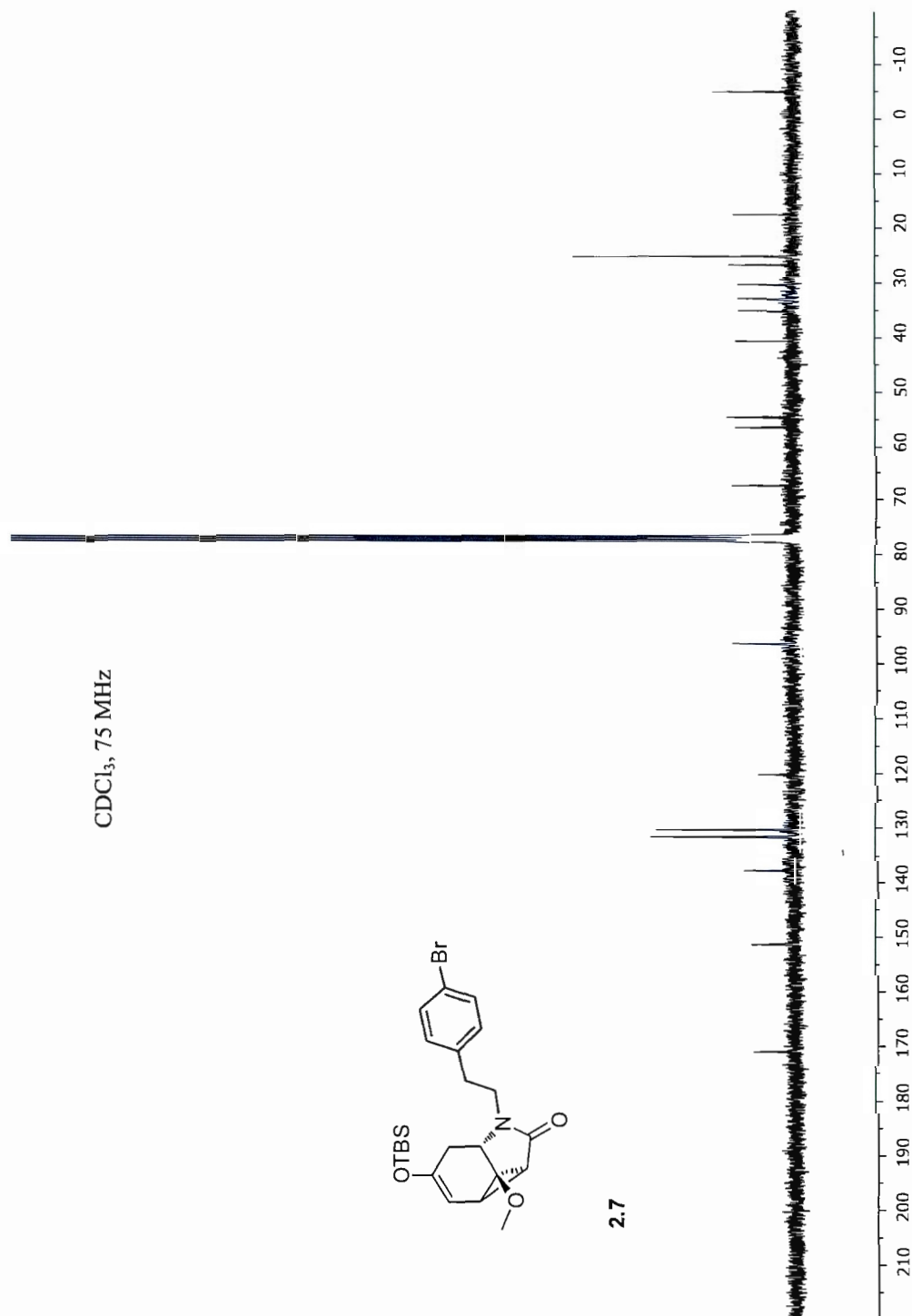
2.6

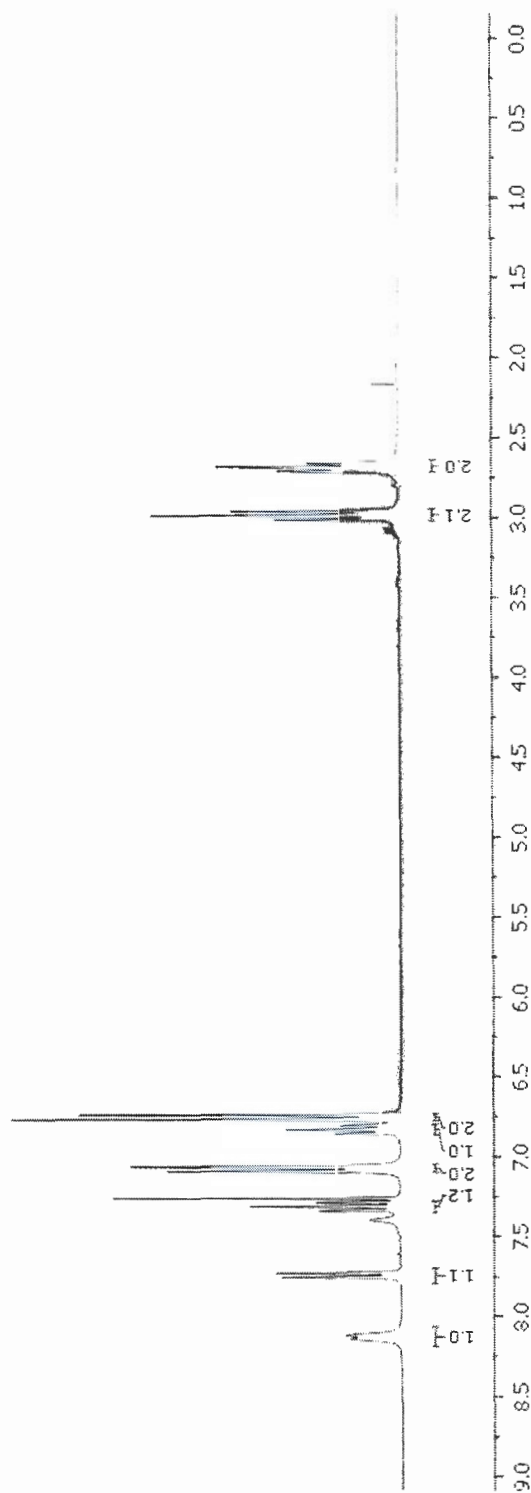
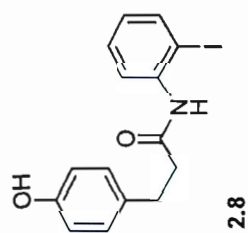


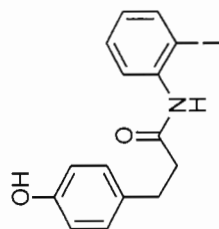
CDCl₃, 300 MHz

2.7

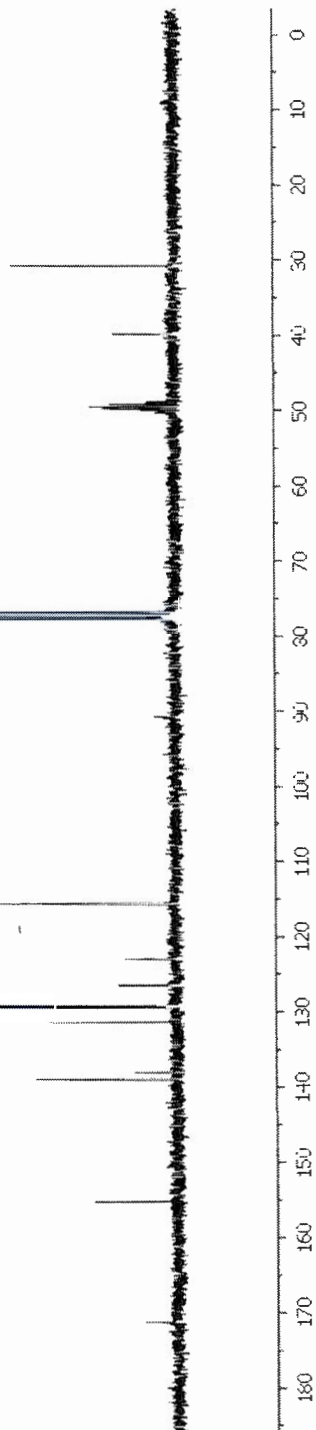


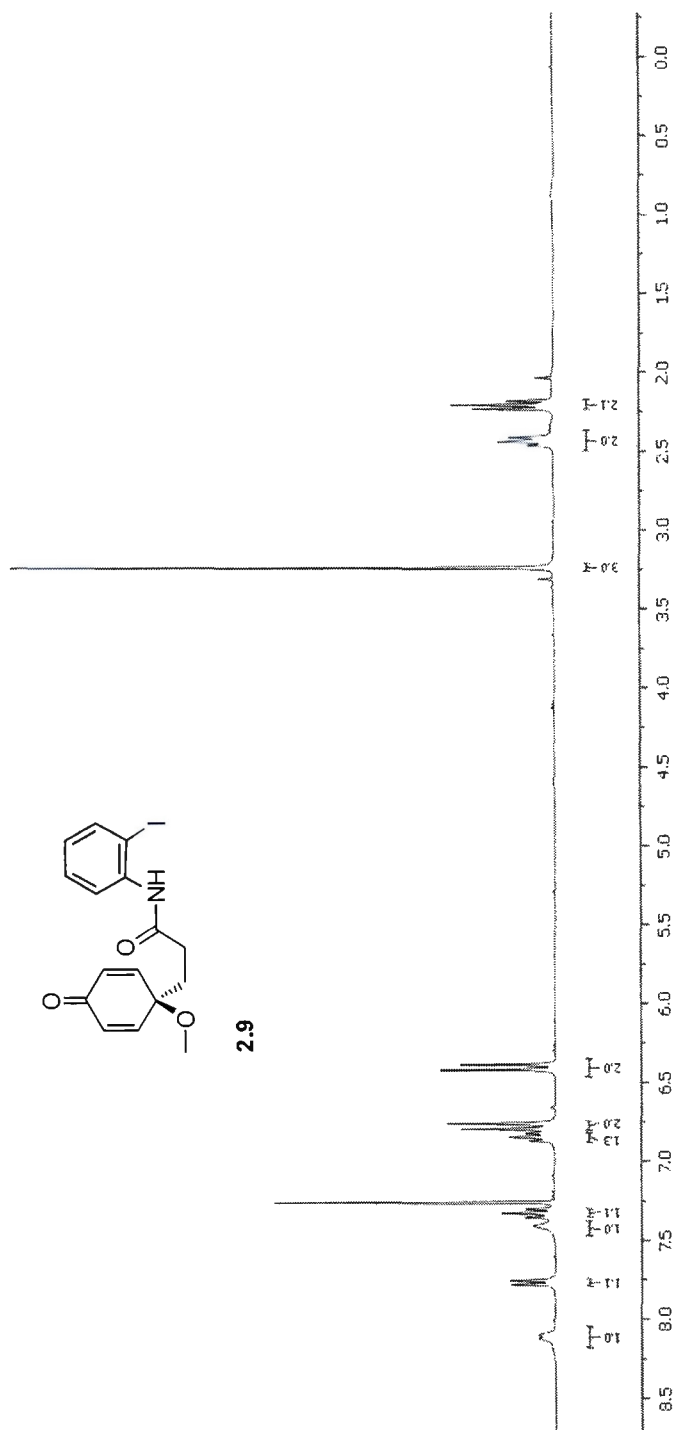


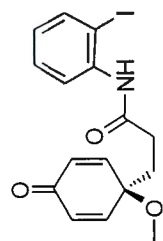
CDCl₃, 300 MHz

CDCl₃, 75 MHz

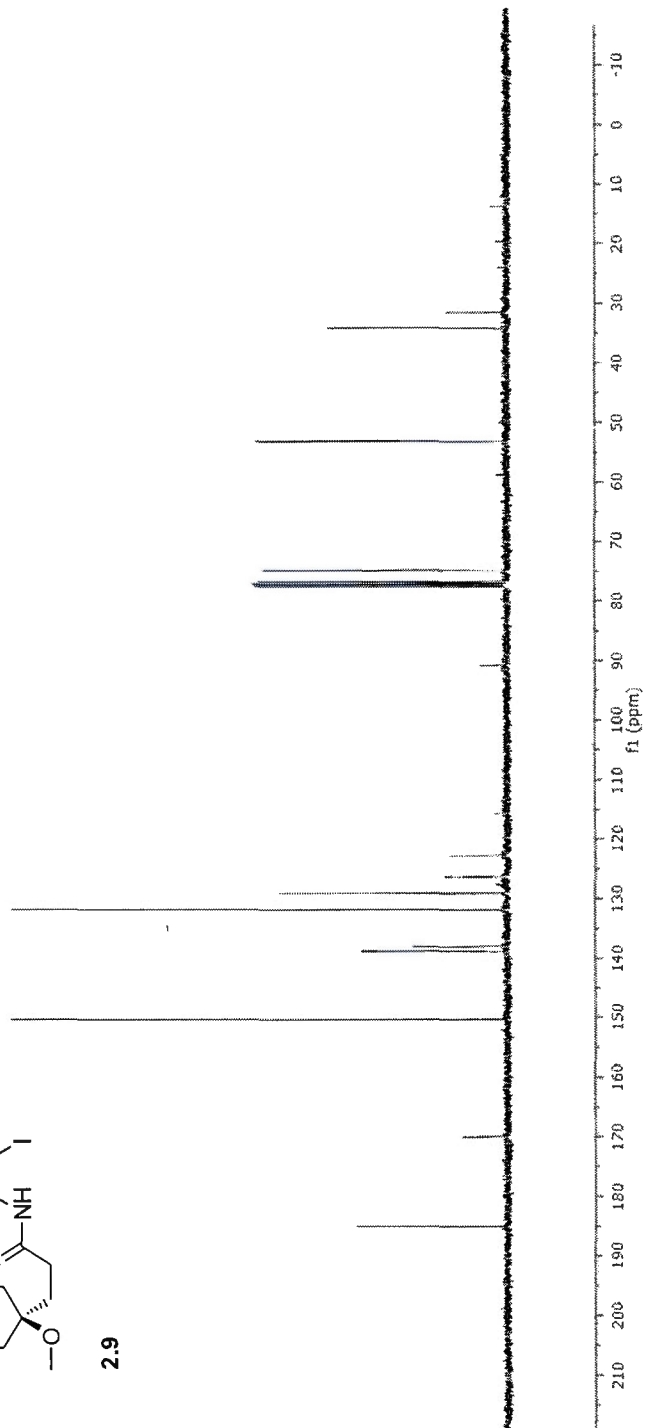
2.8

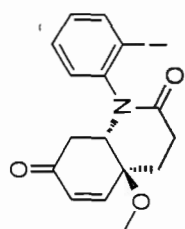


CDCl₃, 300 MHz

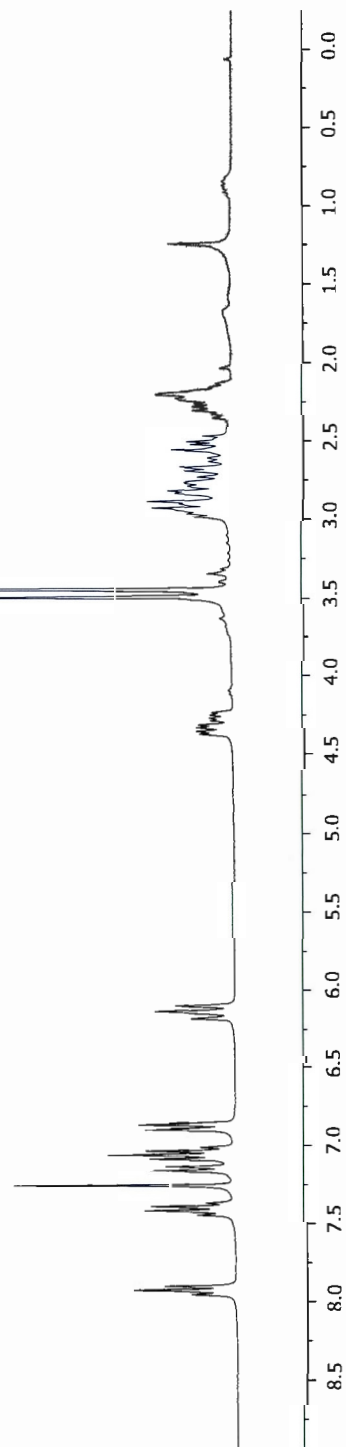
CDCl₃, 75 MHz

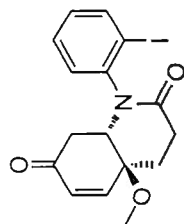
2.9



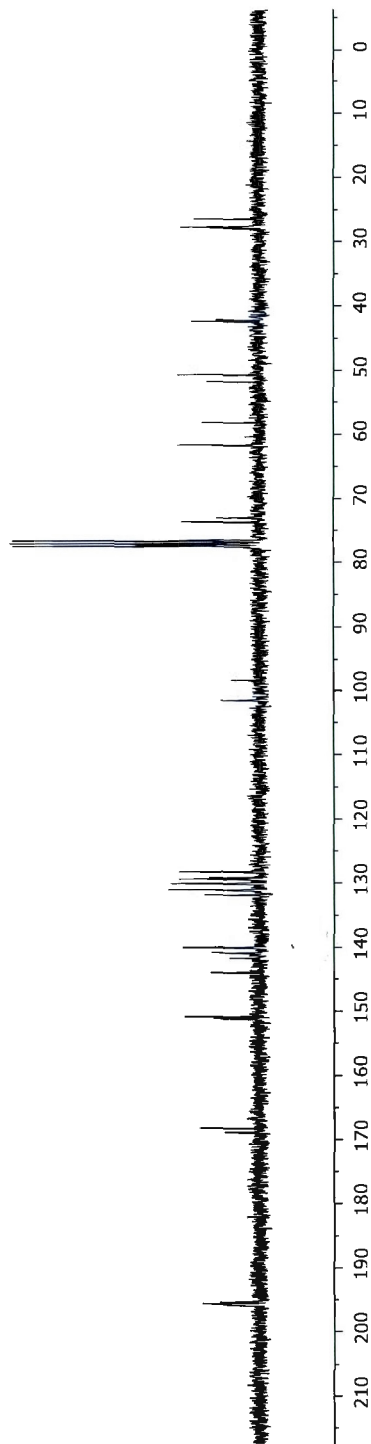
CDCl₃, 300 MHz

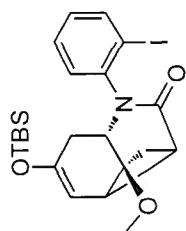
2.10



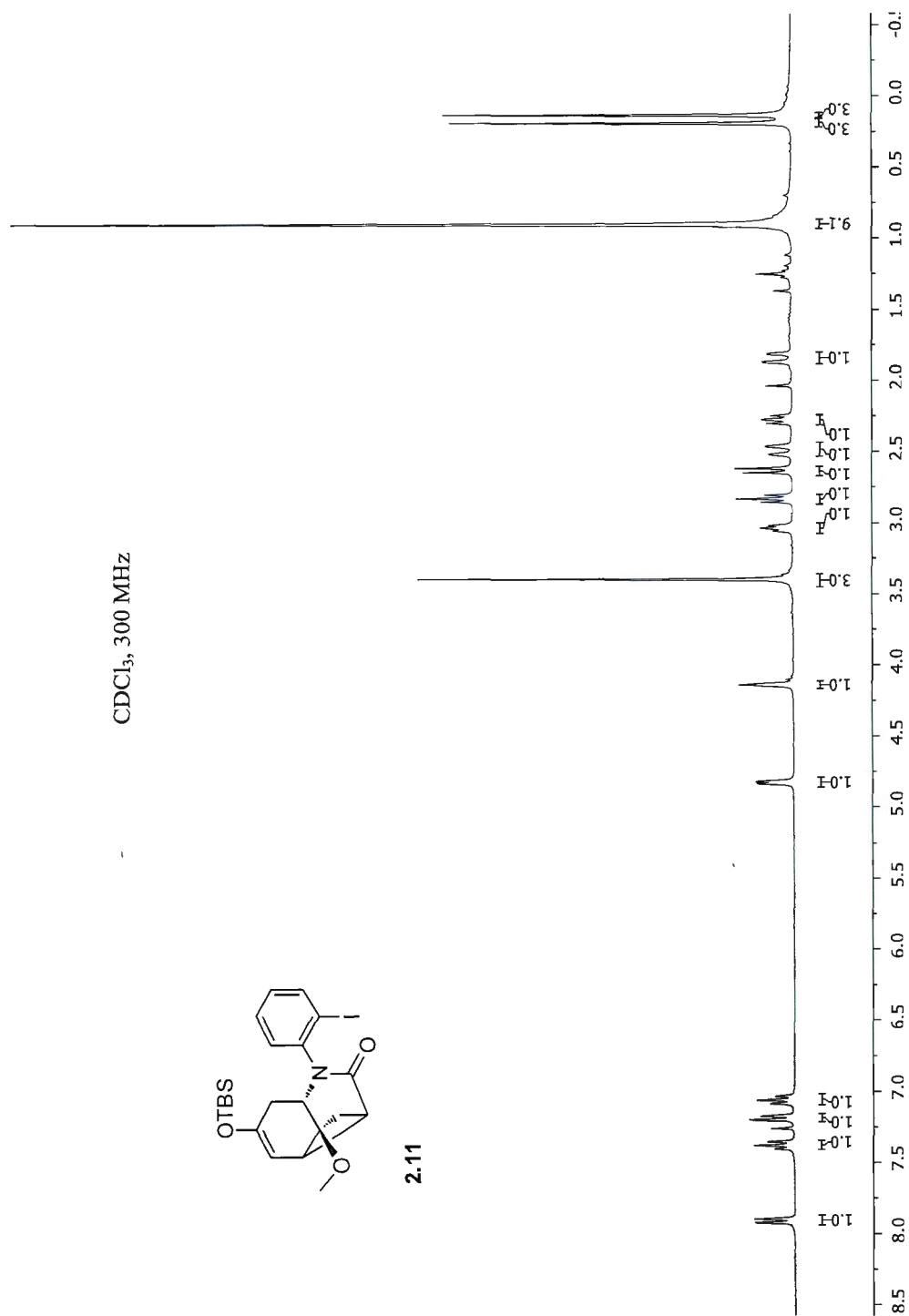
CDCl₃, 75 MHz

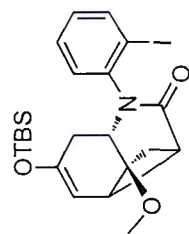
2.10



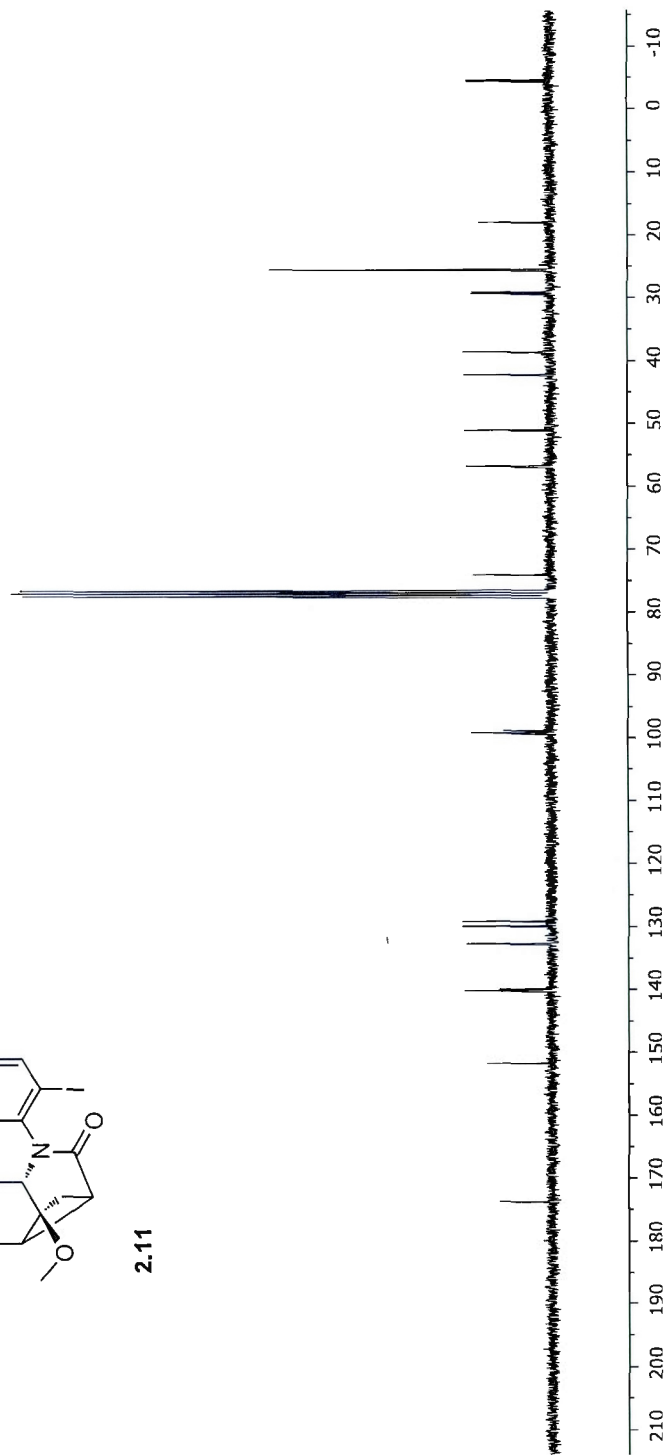
CDCl₃, 300 MHz

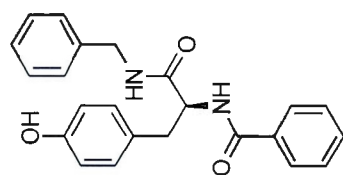
2.11



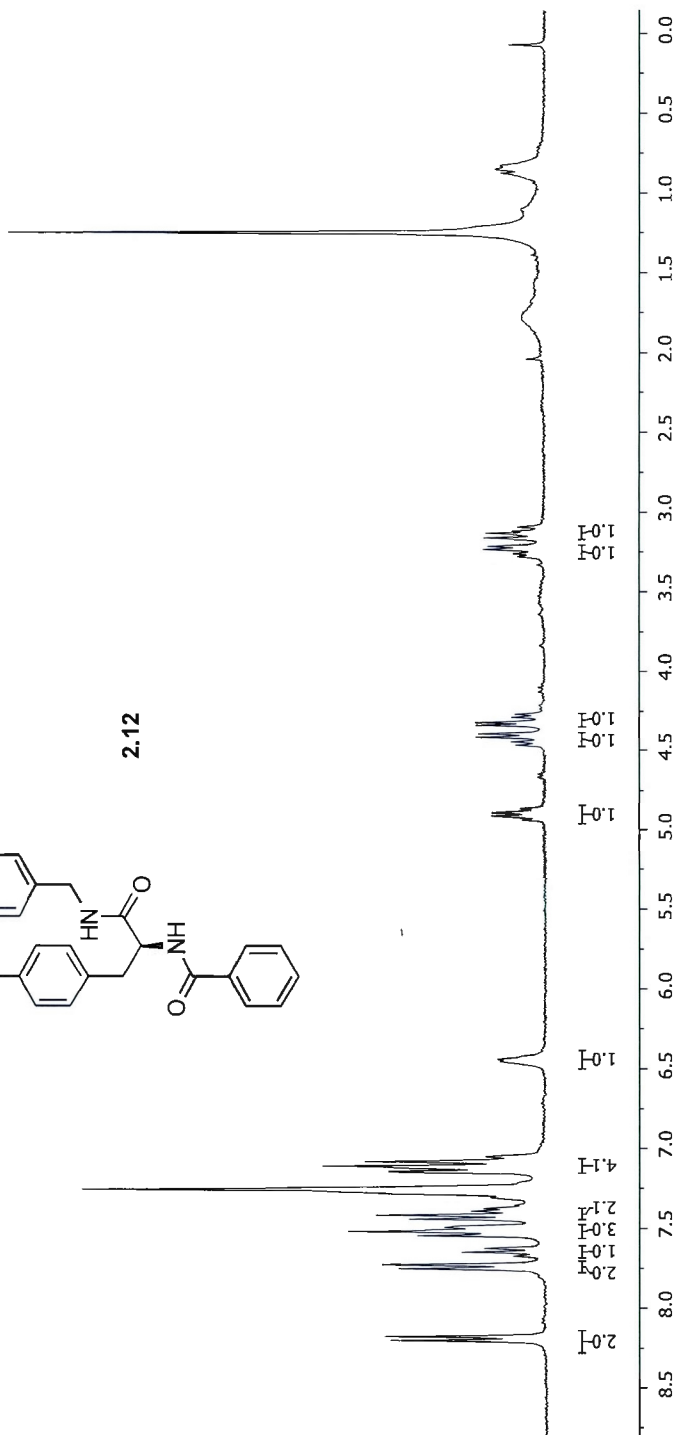
CDCl_3 , 75 MHz

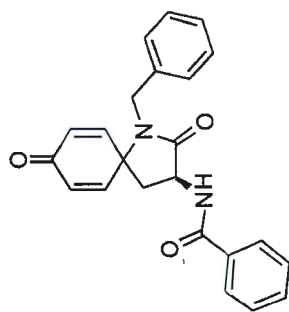
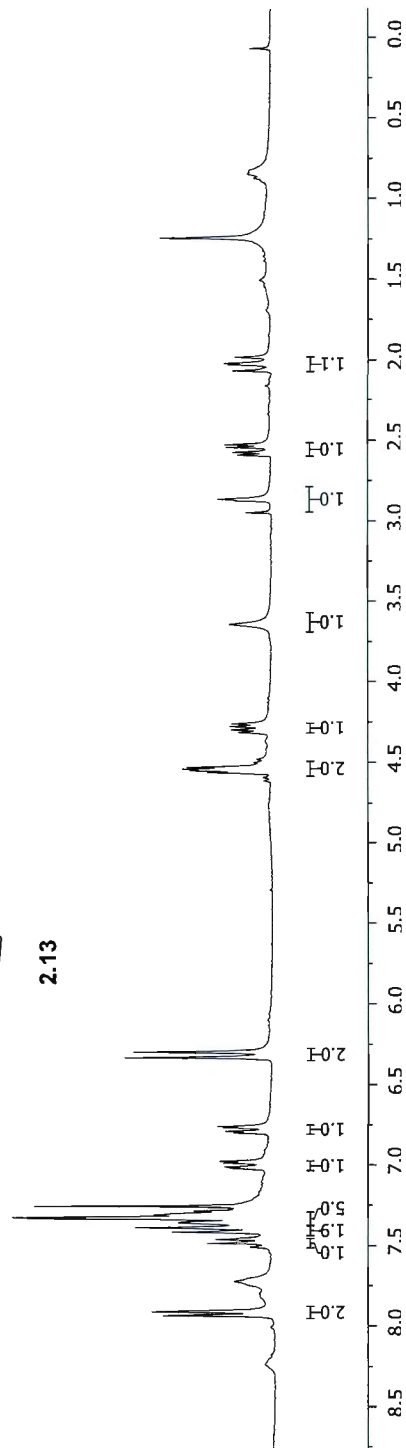
2.11

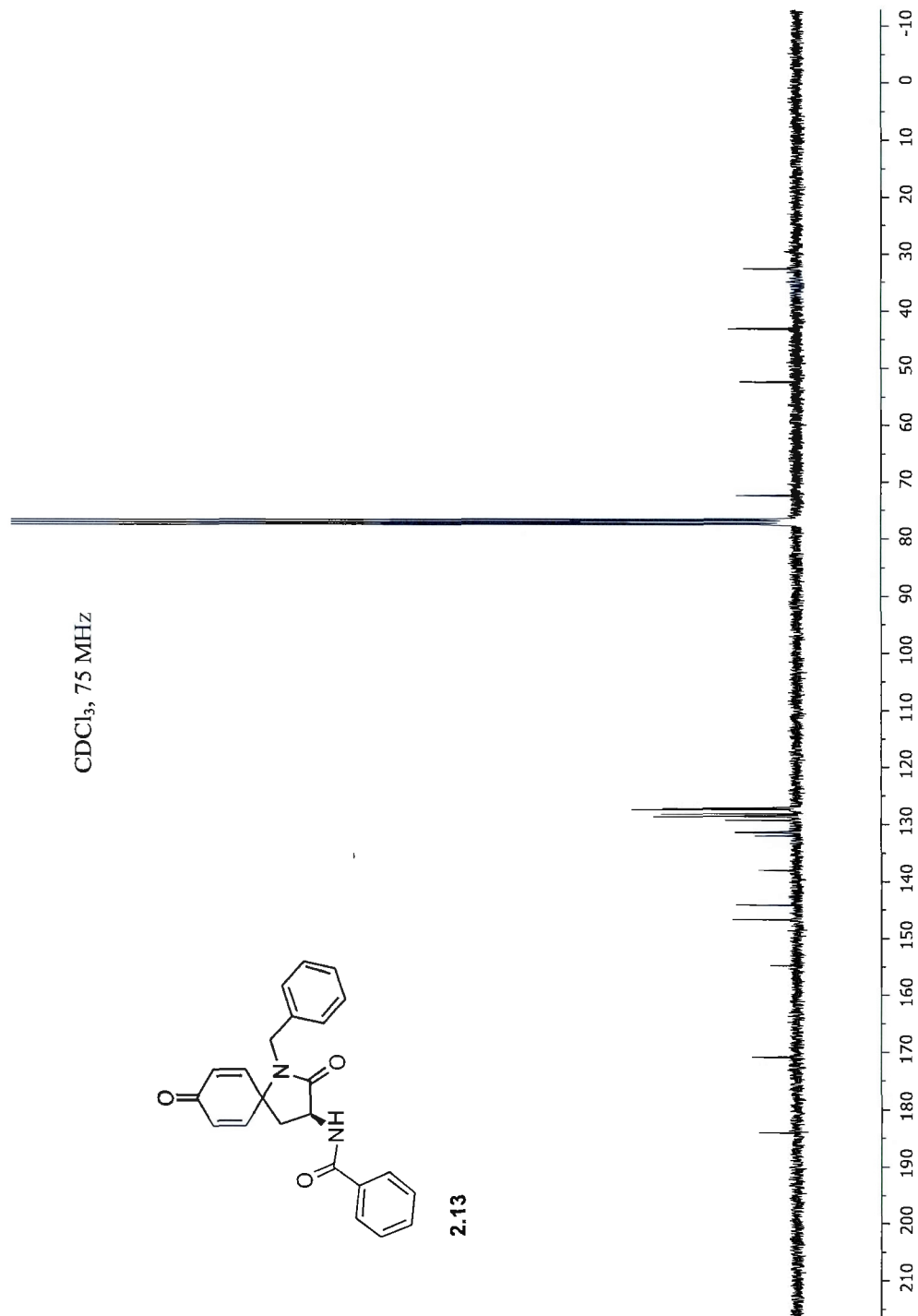


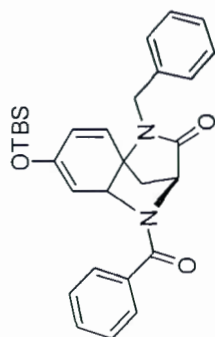
CDCl₃, 300 MHz

2.12

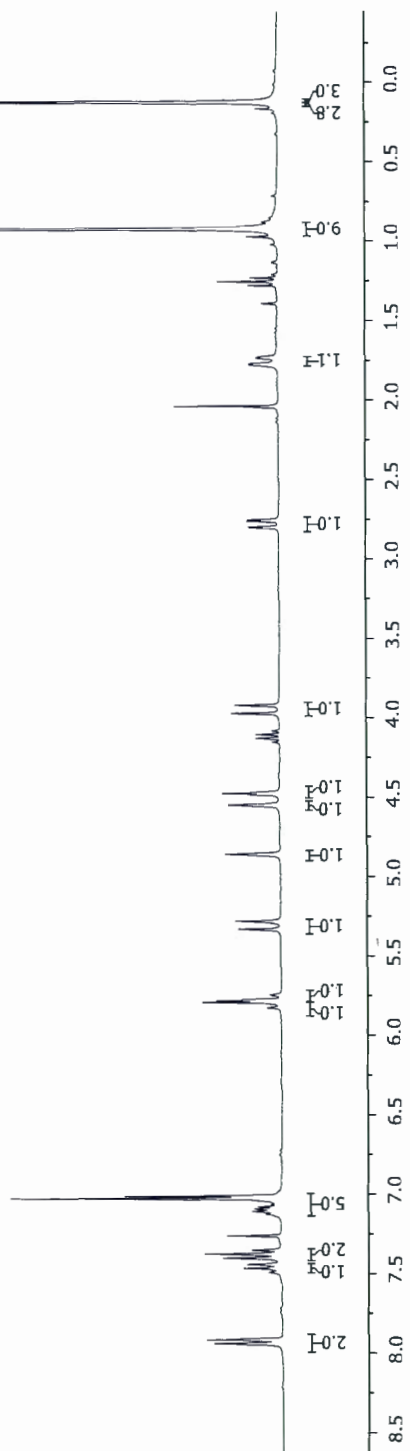


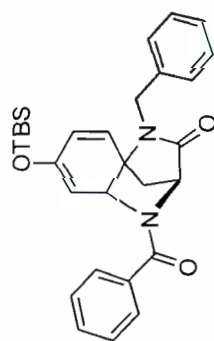
CDCl₃, 300 MHz**2.13**



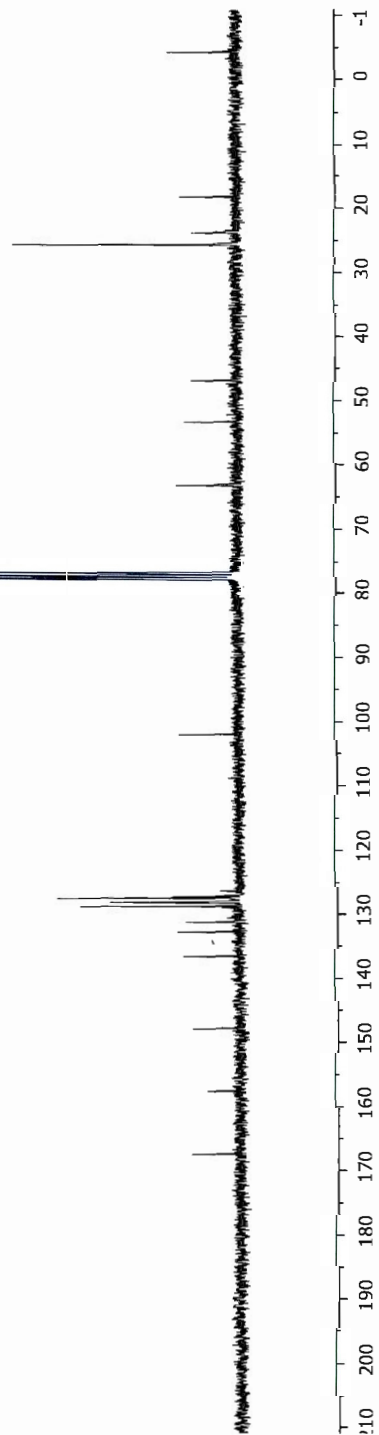
CDCl₃, 300 MHz

2.14



CDCl₃, 75 MHz

2.14



RÉFÉRENCES

- [1] O. Willgerodt, "Über Einige Aromatische Jodidchloride," *J. Prakt. Chem.*, vol. 33, pp. 154–160, 1886.
- [2] N. Lebrasseur, G.-J. Fan, M. Oxoby, M. A. Looney, and S. Quideau, "λ³-Iodane-mediated arenol dearomatization. Synthesis of five-membered ring-containing analogues of the aquayamycin ABC tricyclic unit and novel access to the apoptosis inducer menadione," *Tetrahedron*, vol. 61, no. 6, pp. 1551–1562, Feb. 2005.
- [3] L. Zhang, G. S. Kauffman, J. A. Pesti, and J. Yin, "Rearrangement of N_α-Protected L-Asparagines with Iodosobenzene Diacetate. A Practical Route to β-Amino- L -alanine Derivatives," *J. Org. Chem.*, vol. 62, no. 20, pp. 6918–6920, Oct. 1997.
- [4] M. A. Iglesias-Arteaga and G. A. Velázquez-Huerta, "Favorskii rearrangement of 23-oxo-3-epi-smilagenin acetate induced by iodosobenzene," *Tetrahedron Lett.*, vol. 46, no. 40, pp. 6897–6899, Oct. 2005.
- [5] C. M. Pedersen, L. G. Marinescu, and M. Bols, "Radical substitution with azide: TMSN₃-PhI(OAc)₂ as a substitute of IN₃," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 3, no. 5, p. 816, 2005.
- [6] T. Dohi, N. Takenaga, A. Goto, A. Maruyama, and Y. Kita, "Direct Lactone Formation by Using Hypervalent Iodine(III) Reagents with KBr via Selective C–H Abstraction Protocol," *Org. Lett.*, vol. 9, no. 16, pp. 3129–3132, Aug. 2007.
- [7] K. C. Guérard, C. Chapelle, M.-A. Giroux, C. Sabot, M.-A. Beaulieu, N. Achache, and S. Canesi, "An Unprecedented Oxidative Wagner–Meerwein Transposition," *Org. Lett.*, vol. 11, no. 20, pp. 4756–4759, Oct. 2009.
- [8] D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. W. Van De Water, and T. R. R. Pettus, "Regioselective Oxidation of Phenols to *o*-Quinones with *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX)," *Org. Lett.*, vol. 4, no. 2, pp. 285–288, Jan. 2002.

- [9] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, and A. Venkat Narsaiah, "Recyclable 2nd generation ionic liquids as green solvents for the oxidation of alcohols with hypervalent iodine reagents," *Tetrahedron*, vol. 60, no. 9, pp. 2131–2135, Feb. 2004.
- [10] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, and S. Rudolph, "Modular Total Synthesis of Archazolid A and B," *J. Org. Chem.*, vol. 74, no. 19, pp. 7220–7229, Oct. 2009.
- [11] T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, and Y. Kita, "A Chiral Hypervalent Iodine(III) Reagent for Enantioselective Dearomatization of Phenols," *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 47, no. 20, pp. 3787–3790, May 2008.
- [12] G. Maertens, C. L'Homme, and S. Canesi, "Total synthesis of natural products using hypervalent iodine reagents," *Front. Chem.*, vol. 2, Jan. 2015.
- [13] J. Luiz F. Silva and B. Olofsson, "Hypervalent iodine reagents in the total synthesis of natural products," *Nat. Prod. Rep.*, vol. 28, no. 10, pp. 1722–1754, Sep. 2011.
- [14] D. Seebach and E. J. Corey, "Generation and synthetic applications of 2-lithio-1,3-dithianes," *J. Org. Chem.*, vol. 40, no. 2, pp. 231–237, Jan. 1975.
- [15] D. Seebach, "Methods of Reactivity Umpolung," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 18, no. 4, pp. 239–258, Apr. 1979.
- [15] M. H. Sarvari and H. Sharghi, "Reactions on a Solid Surface. A Simple, Economical and Efficient Friedel–Crafts Acylation Reaction over Zinc Oxide (ZnO) as a New Catalyst," *J. Org. Chem.*, vol. 69, no. 20, pp. 6953–6956, Oct. 2004.
- [17] Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai, and S. Oka, "Hypervalent Iodine-Induced Nucleophilic Substitution of para-Substituted Phenol Ethers. Generation of Cation Radicals as Reactive Intermediates," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 116, no. 9, pp. 3684–3691, May 1994.
- [18] C. Sabot, K. C. Guérard, and S. Canesi, "Concise total synthesis of (±)-

aspidospermidine via an oxidative Hosomi–Sakurai process,” *Chem. Commun.*, no. 20, pp. 2941–2943, May 2009.

[19] M.-A. Beaulieu, C. Sabot, N. Achache, K. C. Guérard, and S. Canesi, “An Oxidative Prins–Pinacol Tandem Process and its Application to the synthesis of (–)-Platensimycin,” *Chem. – Eur. J.*, vol. 16, no. 37, pp. 11224–11228, Oct. 2010.

[20] M.-A. Beaulieu, X. Ottenwaelder, and S. Canesi, “Asymmetric Synthesis of Fortucine and Reassignment of Its Absolute Configuration,” *Chem. – Eur. J.*, vol. 20, no. 25, pp. 7581–7584, Jun. 2014.

[21] S. Desjardins, G. Maertens, and S. Canesi, “Asymmetric Synthesis of the Main Core of Kaurane Family Members Triggered by an Oxidative Polycyclization–Pinacol Tandem Process,” *Org. Lett.*, vol. 16, no. 18, pp. 4928–4931, Sep. 2014.

[22] S. Gao, Y. Q. Tu, X. Hu, S. Wang, R. Hua, Y. Jiang, Y. Zhao, X. Fan, and S. Zhang, “General and Efficient Strategy for Erythrinan and Homoerythrinan Alkaloids: Syntheses of (±)-3-Demethoxyerythratidinone and (±)-Erysotramidine,” *Org. Lett.*, vol. 8, no. 11, pp. 2373–2376, May 2006.

[23] L. F. Tietze, N. Tölle, D. Kratzert, and D. Stalke, “Efficient Formal Total Synthesis of the Erythrina Alkaloid (+)-Erysotramidine, Using a Domino Process,” *Org. Lett.*, vol. 11, no. 22, pp. 5230–5233, Nov. 2009.

[24] Y. He and R. L. Funk, “Total Syntheses of (±)-β-Erythroidine and (±)-8-oxo-β-Erythroidine by an Intramolecular Diels–Alder Cycloaddition of a 2-Amidoacrolein,” *Org. Lett.*, vol. 8, no. 17, pp. 3689–3692, Aug. 2006.

[25] D. Kalaitzakis, T. Montagnon, E. Antonatou, and G. Vassilikogiannakis, “One-pot Synthesis of the Tetracyclic Framework of the Aromatic *Erythrina* Alkaloids from Simple Furans,” *Org. Lett.*, vol. 15, no. 14, pp. 3714–3717, Jul. 2013.

[26] H. Fukumoto, K. Takahashi, J. Ishihara, and S. Hatakeyama, “Total Synthesis of (+)-β-Erythroidine,” *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 45, no. 17, pp. 2731–2734, Apr. 2006.

- [27] D. Mostowicz, M. Dygas, and Z. Kałuza, "Heck Cyclization Strategy for Preparation of Erythrinan Alkaloids: Asymmetric Synthesis of Unnatural (–)-Erysotramidine from L - Tartaric Acid," *J. Org. Chem.*, vol. 80, no. 3, pp. 1957–1963, Feb. 2015.
- [28] C. L'Homme, M.-A. Ménard, and S. Canesi, "Synthesis of the Erythrina Alkaloid Erysotramidine," *J. Org. Chem.*, vol. 79, no. 17, pp. 8481–8485, Sep. 2014.
- [29] L. U. Román, N. Rebeca Morales, J. D. Hernández, C. M. Cerda-García-Rojas, L. Gerardo Zepeda, C. A. Flores-Sandoval, and P. Joseph-Nathan, "Generation of the new quirogane skeleton by a vinylogous retro-Michael type rearrangement of longipinene derivatives," *Tetrahedron*, vol. 57, no. 34, pp. 7269–7275, Aug. 2001.
- [30] G. Majetich, K. Hull, J. Defauw, and T. Shawe, "Geometrical limitations in the intramolecular addition of unsymmetrical allylsilanes to enones," *Tetrahedron Lett.*, vol. 26, no. 23, pp. 2755–2758, Jan. 1985.
- [31] K. C. Guérard, C. Sabot, M.-A. Beaulieu, M.-A. Giroux, and S. Canesi, "'Aromatic ring umpolung', a rapid access to the main core of several natural products," *Tetrahedron*, vol. 66, no. 31, pp. 5893–5901, Jul. 2010.
- [32] J. D. White, R. J. Butlin, H. G. Hahn, and A. T. Johnson, "Template-directed phenolic oxidative coupling. A stereocontrolled route to spiro dienones," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 112, no. 23, pp. 8595–8596, Nov. 1990.
- [33] D. Bland, D. J. Hart, and S. Lacoutiere, "Perhydropyrrolo[1,2-a]indole synthesis: Diastereoselection in an intramolecular conjugate addition of an amine to a 1,4-cyclohexadienone," *Tetrahedron*, vol. 53, no. 26, pp. 8871–8880, Jun. 1997.
- [34] K. C. Guérard, C. Sabot, L. Racicot, and S. Canesi, "Oxidative Friedel–Crafts Reaction and its Application to the Total Syntheses of *Amaryllidaceae* Alkaloids," *J. Org. Chem.*, vol. 74, no. 5, pp. 2039–2045, Mar. 2009.